



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Análisis de la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario y su implicancia en la salud pública peruana

TRABAJO ACADÉMICO

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Políticas y Regulación Farmacéutica

AUTOR

Sheyla CAYO MORALES

ASESOR

Celia Bertha VARGAS DE LA CRUZ

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Cayo S. Análisis de la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario y su implicancia en la salud pública peruana [Trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2021.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Sheyla Lucila Cayo Morales
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	45803254
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Celia Bertha Vargas de la Cruz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42354741
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9187-5504
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	José Alfonso Apesteguía Infantes
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09359857
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Walter Rivas Altez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09238422
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Inostroza Ruiz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	18089817
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Edgar Robert Tapia Manrique
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	09440524
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	No aplica
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima 12° 3' 43" S 77° 3' 11" S Latitud: -12.0621065 Longitud: -77.0365256
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021
URL de disciplinas OCDE	Políticas de salud, Servicios de salud https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.00



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado



ACTA DE TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR
AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Siendo las **10:50 hrs. del 29 de noviembre de 2021** se reunieron mediante la plataforma de Google meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de Trabajo Académico, presidido por el Dr. José Alfonso Apesteguía Infantes e integrado por los siguientes miembros: Dr. Edgar Robert Tapia Manrique, Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz y Mg. Walter Rivas Altez; para la sustentación oral y pública del trabajo Académico intitulada: **"Análisis de la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario y su implicancia en la salud pública peruana"**, presentado por la **Q.F. Sheyla Lucila Cayo Morales**.

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico, con el fin de optar al Título de **Segunda Especialidad Profesional en Políticas y Regulación Farmacéutica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.

A continuación, el Jurado de Trabajo Académico procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Diecisiete (17) - Muy bueno

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la **Q.F. Sheyla Lucila Cayo Morales** el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Políticas y Regulación Farmacéutica**.

Siendo las **11:18 hrs.** se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **11:20 hrs.** del 29 de noviembre de 2021.

Dr. José Alfonso Apesteguía Infantes (P.P., T.C.)
Presidente

Dr. Edgar Robert Tapia Manrique (P. Asoc., T.C.)
Miembro

Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz (P. Asoc., T.P.)
Miembro

Mg. Walter Rivas Altez (P. Aux., T.C.)
Miembro

Observaciones: Ninguna.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	8
2.1. Antecedentes	8
2.1.1. Antecedentes Internacionales	8
2.1.2. Antecedentes Nacionales	11
2.2 Aspectos Teóricos	12
2.2.1 Bisfenol A	12
2.2.1.1. Propiedades físicas y químicas	13
2.2.1.2. Propiedades Bioquímicas	14
2.2.1.3. Efectos del Bisfenol-A (BPA) en el organismo	14
2.2.1.4. Migración del BPA a alimentos	15
2.2.2 Plásticos de Uso Alimentario	16
2.2.2.1 Plásticos más usados	16
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	18
3.1. Tipo de investigación:	18
3.2. Consideraciones éticas. No aplica	18
3.3. Diseño Metodológico. Ver anexo 1	18
3.4. Unidad de Análisis	18
3.5 Población y muestra	18
3.6 Tamaño de la muestra	18
3.7 Criterios de selección de la muestra	18
3.8 Técnica de recolección de datos	18
3.9. Evaluación de datos obtenidos	19
Para la evaluación de las regulaciones de los países de América Latina, Países Europeos, EEUU, Canadá y China, se utilizó la búsqueda mediante internet.	19
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	21
4.1. Revisión de investigaciones sobre la seguridad del Bisfenol A	21
Figura 02. Flujograma de búsqueda y revisión	21
4.1.1. Exposición al BPA por plásticos de uso alimentario	22
4.1.2. Toxicidad del Bisfenol A	24
4.1.2.1 Actividad estrogénica	24

4.1.2.2. Carcinogenicidad.....	26
4.1.2.3. Toxicidad para la Reproducción y el desarrollo	27
4.1.3. Estudios realizados por la EFSA.....	31
4.2. Revisión de la Regulación Internacional del Bisfenol A	32
4.2.1. Legislación relacionada a BPA en UE.....	33
4.2.1.1. REACH.....	33
4.2.1.2. CLP.....	37
4.2.1.3. Normatividad del BPA en UE.....	38
4.2.1.3.1. Reglamento de la UE sobre los materiales en contacto con alimentos.....	38
4.2.1.3. Otros países de UE	41
4.2.2. Legislación del BPA en USA	42
4.2.2.1. Regulaciones sobre aditivos alimentarios.....	43
4.2.2.2. Contexto actual de la FDA.....	44
4.2.3. Legislación del BPA en Canadá.....	44
4.2.4. Legislación de BPA en Colombia	45
4.2.4.1. NTP	47
4.2.4.2. EPA	48
4.2.4.3. WHO y FAO.....	48
4.2.4.4. Environment Canadá y Health Canadá	49
4.2.4.5. ANSES	49
4.2.4.6. Alemania (BfR)	50
4.2.4.7. Alemania (UBA).....	50
4.3. Revisión de la regulación nacional del Bisfenol A.....	51
4.3.1. Autoridades reguladoras nacionales de productos plásticos de uso alimentario ...	51
Tabla 4. Regulación Nacional del BPA.....	52
4.3.1.1 Regulación establecida por DIGESA	52
4.3.1.2. Regulación establecida por DIGEMID	53
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	55
CAPITULO VI. CONCLUSIONES	58
CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó la regulación del Bisfenol A (BPA) en plásticos de uso alimentario a nivel nacional e internacional y su implicancia en la salud pública peruana, donde se halló los diversos criterios de las entidades reguladoras así como la posición de la European Food Safety Authority - EFSA frente a la seguridad de los plásticos de uso alimentario que contienen BPA, debido a ello como objetivo nos planteamos analizar la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario y evaluar su implicancia sobre la salud pública de la población peruana.

Es de conocimiento que el BPA es un disruptor endocrino (DE) por ello diferentes investigaciones realizadas con humanos han sugerido la aparición de efectos adversos para la salud. Algunas de estas investigaciones han demostrado que el Bisfenol A puede migrar a los alimentos de los envases fabricados con BPA, lo que resulta preocupante debido a los riesgos sobre la salud de la población peruana.

En Perú, la DIGEMID en el año 2012 prohibió la comercialización de biberones fabricados con policarbonato. Sin embargo, las nuevas investigaciones sugieren riesgos potenciales en la migración de BPA a los alimentos, por ello nos planteamos analizar el alcance de las regulaciones actuales sobre el impacto de la salud pública peruana encontrando que las políticas nacionales no son suficientes para proteger a la población peruana del riesgo que sugiere la exposición del Bisfenol A.

Palabras Clave: Bisfenol A, regulación del Bisfenol A, seguridad del bisfenol A, plásticos de uso alimentario.

ABSTRACT

In the present work, the regulation of Bisphenol A (BPA) in plastics for food use at a national and international level and its implication in Peruvian public health were evaluated, where the various criteria of the regulatory entities as well as the position of the European Food Safety Authority - EFSA regarding the safety of plastics for food use that contain BPA, due to this as an objective we set ourselves to analyze the national and international regulation of Bisphenol A in plastics for food use and evaluate its implication on the public health of the Peruvian population.

It is known that BPA is an endocrine disruptor (ED), therefore different investigations carried out with humans have suggested the appearance of adverse health effects. Some of this research has shown that Bisphenol A can migrate into food from containers made with BPA, which is concerning due to the risks to the health of the Peruvian population. In Peru, the DIGEMID in the in 2012, it prohibited the marketing of baby bottles made of polycarbonate. However, the new research suggests potential risks in the migration of BPA to food, therefore we propose to analyze the scope of current regulations on the impact of Peruvian public health, finding that national policies are not sufficient to protect the population. Peru of the risk suggested by exposure to Bisphenol A.

Key Words: Bisphenol A, Bisphenol A regulation, Bisphenol A safety, plastics for food use.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El Bisfenol A (BPA) es una sustancia que posee actividad de disruptor endocrino, cuyo uso principal es como componente de plásticos así como también podemos encontrarlo en envases para alimentos.

En Perú y diferentes países se prohibió la comercialización de biberones de policarbonato como medida de seguridad para la población.

Actualmente se vienen desarrollando una serie de estudios que buscan probar el impacto del BPA en la salud de los niños y el medio ambiente por esto las autoridades regulatorias de todo el mundo buscan que opciones tomar y revisan los estudios para la evaluación de riesgos en la seguridad del consumo de BPA.

En el mercado peruano se comercializa diversos plásticos de uso alimentario

Vemos por ejemplo el caso de productos para lactantes y niños de dos tipos:

- a) Sujetos a Registro Sanitario: Tales como biberones y chupones
- b) No sujetos a registro sanitario: Tales como vasos de entrenamiento y tomatodos para niños menores de 3 años, platos para microondas y cubiertos.

Para el caso de productos sujetos a registro, DIGEMID controla documentariamente que los productos sean libres de BPA durante su proceso para la obtención de registro sanitario, sin embargo, en el caso de los productos no sujetos a registro sanitario no existe una legislación o ente regulatorio que verifique que dichos productos sean libres de BPA. También es el caso de los productos que no son destinados para la población infantil.

Por esto es importante, analizar la legislación peruana y compararla con la regulación internacional a fin de situarnos en el contexto mundial y evaluar los estudios realizados sobre la seguridad del consumo de BPA y los avances en las investigaciones en este campo.

De esta manera además analizaremos si la regulación nacional entiende el “riesgo” de exposición de BPA en plásticos de uso alimentario para la salud de la población y si sus medidas reglamentarias son suficientes y relevantes.

Objetivo General

Análisis de la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario y evaluar su implicancia sobre la salud pública de la población peruana.

Objetivos Específicos

- ✓ Conocer y comparar la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario
- ✓ Evaluar la seguridad del Bisfenol A según las investigaciones a nivel mundial.
- ✓ Identificar el alcance de la regulación nacional en la seguridad del consumo de Bisfenol A de la población peruana.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Wazir U, et. al (2019) ²: En este estudio, se revisó la literatura sobre los efectos y la seguridad del BPA, y se discutió las posibles implicaciones, en particular desde la perspectiva de la oncogénesis mamaria humana. La evidencia reciente sugiere que dosis bajas de disruptores endocrinos, como el BPA, podrían tener efectos profundos en el desarrollo de los senos y el riesgo de cáncer. Estudios recientes en modelos murinos sugieren que el BPA podría contribuir a la oncogénesis mamaria a través de varias vías. La posición de los reguladores debería cambiar en consecuencia para salvaguardar el interés público.

Abraham, A, et. al (2019) ⁹: Este artículo es una revisión de los estudios que informan sobre las ocurrencias y concentraciones de BPA en el medio ambiente y el impacto asociado en la salud humana. Los estudios de biomonitorio muestran que humanos y animales la exposición al BPA es rápida y continua. Se necesitan estudios en profundidad para comprender el destino de estos compuestos particularmente en las naciones en desarrollo y los países asociados impactos adversos para la salud del BPA debido a la exposición prolongada.

EFSA Journal (2013) ⁸: Este estudio describe la evaluación de los riesgos para la salud pública asociados con la exposición al bisfenol A (BPA). La exposición se evaluó para varios grupos de la población humana de tres formas diferentes: Externa, Interna y Agregado. La toxicidad del BPA fue evaluada por un enfoque de ponderación de la evidencia. El Panel CEF concluyó que no existe ningún problema de salud para ningún grupo de edad desde exposición alimentaria y escasa preocupación para la salud debido a la exposición agregada. El Panel del CEF observó una considerable incertidumbre en las estimaciones de exposición para fuentes no dietéticas, mientras que la incertidumbre en torno a las estimaciones dietéticas fue relativamente bajo.

Rudel RA, et. al (2011) ¹: El estudio evaluó la exposición de los envases de algunos alimentos mediante la cuantificación de metabolitos urinarios de Bisfenol A y ftalatos antes, durante y después de una intervención dietética de "alimentos frescos". Se encontró que los niveles urinarios de metabolitos de BPA y DEHP disminuyeron significativamente durante la intervención con alimentos frescos. Se concluyó que las exposiciones al BPA y DEHP se redujeron sustancialmente cuando las dietas de los participantes se restringieron a alimentos con envases limitados.

Hafezi SA, et. al (2019) ¹⁹: Esta revisión reúne la relación del BPA y el cáncer. Estos incluyen datos que relacionan la exposición al BPA con un mayor riesgo de cánceres relacionados con hormonas, como los de ovario, mama, próstata e incluso cáncer de colon. Se concluye que Los hallazgos recientes apoyan un papel causal del BPA a niveles bajos en el desarrollo de cánceres y en la determinación de su respuesta a la terapia citotóxica.

Lombó M, et. al (2019) ²⁰: En este estudio se investigó los efectos del BPA en la migración de PGC y el eventual desarrollo de los testículos; se demostrado que la exposición a 2000 y 4000 µg / L de BPA durante el desarrollo embrionario temprano reduce el número de PGC en la cresta genital. Se concluye la exposición precoz al BPA no tuvo consecuencias a largo plazo sobre el desempeño reproductivo masculino, aunque será necesario un mayor número de repeticiones para descartar indudablemente cualquier efecto sobre la diferenciación sexual o la fertilidad.

Ling W, et. al (2016) ²¹: En este estudio se investigó los posibles efectos de la Exposición al BPA sobre la migración neuronal desde el útero; se encontró que la exposición en el útero a una dosis baja de BPA altera la migración neuronal en la corteza cerebral de una manera específica de la dosis.

Kubwabo C, et. al (2009) ²²: Se realizó un estudio de migración de BPA utilizando una variedad de recipientes de plástico, incluidos biberones de policarbonato, biberones sin PC, forros para biberones y biberones reutilizables de PC, se encontró que en comparación con la migración observada de los biberones de PC, los biberones y los forros de biberones que no son de PC mostraron solo trazas de BPA Este estudio

concluyó que los biberones de plástico sin PC, los forros para biberones y los biberones de vidrio podrían ser buenas alternativas para los biberones de policarbonato.

Santillana MI, et. al (2011) ²³: En este trabajo se presentan los resultados de la migración de BPA desde biberones de policarbonato comprados en el mercado español, al simulante B (ácido acético al 3%), etanol al 50% y en alimentos reales (fórmula infantil reconstituida).

Se encontró que en cuatro de las marcas comerciales había una migración al simulante etanol al 50% y sólo se detectó BPA en dos muestras de fórmula infantil (0,01 mg kg⁻¹). Los resultados de migración obtenidos cumplieron con la normativa de la Unión Europea.

Nomiri S, et. al (2019) ²⁴: Este trabajo hizo una revisión completa sobre el potencial carcinogénico del BPA; concluyó que se necesitan estudios más completos para desentrañar el efecto del BPA a nivel molecular en varios cánceres. Comprender el impacto potencial del BPA en el cáncer puede ayudar a crear conciencia dentro de la comunidad científica y la industria manufacturera sobre el valor de buscar alternativas al BPA para su uso indiscriminado.

Guart A, et. al (2011) ²⁵: Este estudio investigó la posible migración de plastificantes, componentes plásticos y aditivos de varias botellas de agua de plástico. Se detectó bisfenol A y 4-nonilfenol en muestras incubadas, lo que indica que la migración de los plásticos alimentarios puede ocurrir en las condiciones experimentales probadas. Se calculó la ingesta diaria total de acuerdo con los niveles detectados en el agua embotellada y se evaluó la valoración del riesgo de los consumidores tomando en consideración valores toxicológicos y legislativos.

Siracusa JS, et. al (2018) ²⁶: Esta mini revisión examinó estudios sobre la exposición al BPA y los análogos de BPA y la toxicidad reproductiva. Describe el estado actual del conocimiento sobre la exposición humana, la toxicocinética, las actividades endocrinas y las toxicidades reproductivas del BPA y sus análogos. Los análogos de BPA mostraron potencias endocrinas similares en comparación con el BPA, y los datos

emergentes sugieren que pueden representar amenazas como peligros para la reproducción en modelos animales.

Pelch K, et. al (2019) ²⁷: Esta revisión realizó búsquedas en PubMed desde el 1 de marzo de 2015 hasta el 5 de enero de 2019 y se combinó con los resultados obtenidos de las búsquedas bibliográficas realizadas hasta el 23 de marzo de 2015 en The National Toxicology Informe de investigación del programa 4 (NTP RR-04), “Actividad biológica de análogos estructurales y alternativas funcionales del bisfenol A (BPA)”. La evidencia reunida aquí sugiere que las caracterizaciones de peligros y riesgos deben expandirse más allá del BPA para considerar los análogos estructurales y funcionales del BPA.

Wang Q, et. al (2020) ²⁸: En este estudio, se utilizaron microscopio confocal de barrido láser y citometría de flujo para observar la ingesta de células Caco-2 de cáncer de colon en plástico de poliestireno con cinco tamaños de partículas diferentes. Los experimentos confirmaron que los microplásticos a nanoescala pueden provocar una mayor despolarización de las mitocondrias debido a su gran superficie específica de adsorción de BPA, lo que conduce a una mayor citotoxicidad de los micro plásticos después de la adsorción de BPA.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

DIGEMID (2012) ³: Mediante Alerta DIGEMID N° 29-2012, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), puso en conocimiento al personal de salud, empresas, establecimientos farmacéuticos y a la población en general que se procedió a cancelar las Autorizaciones Sanitarias de BIBERONES FABRICADOS CON POLICARBONATO puesto que el Bisfenol A es un componente químico utilizado para la elaboración de policarbonato. Al exponerse a los policarbonatos al calor pueden liberar pequeñas cantidades de Bisfenol A, pudiendo de esta manera migrar a las bebidas y ser; los lactantes son considerados una población vulnerable al estar más expuestos por uso de biberones fabricados con policarbonato.

DIGEMID (2017)¹⁰: Mediante Oficio N° 5055-2017-DIGEMID-DDMP-UFDM/MINSA solicita a los titulares de registro sanitario declarar si los dispositivos médicos contienen Bisfenol A, tomando en consideración la t-IDT dispuesta por el SCENIHR.

Acosta B.C, et. al (2017) ⁴: Se determinó la cantidad presente de Bisfenol A en agua que contenían los tomados venidos en la ciudad de Lima, los cuales fueron expuestos a temperaturas y tiempo de contacto a los que se someten de forma diaria. Los investigadores usaron 24 muestras (12 tomados de color azul y 12 tomados transparentes). LA cuantificación se realizó por HPLC encontrándose que todas las muestras analizadas presentaron concentraciones no detectables de BPA o inferiores a los niveles máximos establecidos por la EFSA.

Oré Q.M, et. al (2008) ⁶⁹: Este estudio tuvo como finalidad evaluar el impacto de una intervención educativa sobre el nivel de conocimiento entorno al uso de envases de plásticos con BPA en los integrantes del club de madres: “Alto Cunas” perteneciente a Chupaca. Para el estudio se utilizó el método científico experimental. Se evaluó el conocimiento a través de una serie de preguntas cerradas antes y después del test el cual fue validado por tres investigadores con experiencia. Una vez que finalizó el estudio se halló que el nivel de conocimientos fluctuó de nivel bajo (65%) en el pre test a 100% que corresponde a un nivel alto, después de aplicar la estrategia educativa; los autores concluyeron que la estrategia educativa aplicada resultó efectiva debido a que incrementó de manera significativa los conocimientos respecto al uso de envases de plástico con Bisfenol A en 40 integrantes del club de madres “Alto Cunas” de Chupaca.

2.2 Aspectos Teóricos

2.2.1 Bisfenol A

El bisfenol A es un derivado de difenilmetano con dos grupos hidroxifenilo. Es un sólido incoloro que se utiliza en la síntesis de plásticos comerciales, incluidos policarbonatos y resinas epoxi, que se incorporan a una amplia variedad de bienes de consumo. El BPA ingerido puede presentar efectos estrogénicos. La exposición al BPA puede aumentar el riesgo de ciertos cánceres.⁶⁸

Fue descubierto por Aleksandr Dianin en 1891.

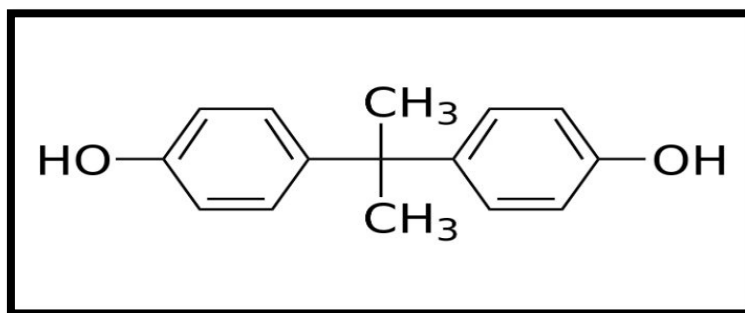


Figura 1. Estructura del Bisfenol A

2.2.1.1. Propiedades físicas y químicas

Las propiedades físicas y químicas del Bisfenol A se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas del Bisfenol A

Tipo de Sustancia	Orgánico; sustancia mono constituyente
Información química	Fórmula molecular: C ₁₅ H ₁₆ O ₂ Peso molecular: 228,29 g / mol
Información Física	<ul style="list-style-type: none"> - Estado: copos o polvo sólidos blancos a temperatura normal (20 ° C) y presión 1013 hPa) - Densidad: 1,2 kg / m³ (a 25 ° C) - Solubilidad en agua: 300 mg / L - Punto de inflamación: 207 ° C - Punto de fusión: ≥ 156 ° C - Punto de congelación: ≥ 157 ° C - Punto de ebullición: 360 ° C (a presión atmosférica = 1013 hPa) - Inflamabilidad: 532 ° C - Temperatura de autoignición: 510 ° C

En condiciones ambientalmente relevantes (20 ° C, 1013 hPa), el BPA es un sólido blanco orgánico y una sustancia inodora. El BPA tiene su punto de fusión a ≥ 156 ° C, su punto de congelación a ≥ 157 ° y el punto de ebullición es 360 ° C a 1013 hPa. A 25 ° C, la densidad relativa es de 1,2 g / cm³. La solubilidad en agua del BPA a 25°C es aprox. 300 mg / L. El punto de inflamación (1013 hPa) es 227 ° C y la autoinflamabilidad (temperatura de autoignición) es 510 ° C a 1013 hPa. El BPA es una sustancia estable y no es corrosivo para los metales.

2.1.1.2. Propiedades Bioquímicas

El BPA fue sintetizado por primera vez en 1891 por A.P. Dianin.

En la década de 1930 se investigó y probó sus propiedades estrogénicas debido al interés en los estrógenos sintéticos. En 1936, las propiedades estrogénicas fueron reportadas por Dodds y Lawson por primera vez.

El BPA es sintetizado por combinación de dos equivalentes de fenol y un equivalente de acetona en presencia de una resina de intercambio iónico ácida como catalizador y, por lo tanto, contiene dos grupos funcionales de fenol.

La estructura química del BPA tiene dos anillos de benceno y dos sustituyentes 4,4'-OH (Figura 1). El BPA puede unirse a los receptores de estrógeno (ER) ER α y ER β , con una afinidad 10 veces menor por ER α .

2.1.1.3.Efectos del Bisfenol-A (BPA) en el organismo

Muchos estudios realizados en seres humanos relacionaron la exposición al BPA con la presencia de efectos adversos para la salud.

Asimismo, se encuentran disponibles diferentes investigaciones realizadas in vivo e invitro en los que se analizaron los efectos del Bisfenol A.

Por muchos años, la toxicidad del Bisfenol A ha sido motivo de discusión por lo que las investigaciones sobre sus efectos en la salud han aumentado considerablemente.

Los principales efectos nocivos para la salud que fueron identificados son: Obesidad, Infertilidad y disminución del espermatozoides. Pubertad temprana, cánceres de mama y próstata, diabetes mellitus, alteraciones cromosómicas, enfermedades

cardiovasculares, daño cerebral, alteraciones en el comportamiento, deterioro en el desarrollo neurológico y cerebral, cambios en el comportamiento tales como hiperactividad, agresividad, deterioro de la función inmunitaria, entre otros.

2.1.1.4.Migración del BPA a alimentos

En la actualidad, la industria del plástico ha crecido a tal punto que el BPA puede encontrarse en muchos de los envases de alimentos que consumimos a diario; a ello se suma la posibilidad que el BPA puede migrar a alimentos y bebidas, aunque en pequeñas cantidades el riesgo aumenta si no hacemos un correcto uso de éstos envases. Otro factor de riesgo lo constituye que el alimento para ser industrializado debe verse sometido a diversos procesos, tales como esterilización, pasteurización, entre otros que aseguran una adecuada conservación, lo cual aumenta la probabilidad de migración del BPA al alimento.

El bisfenol A (BPA) se utiliza principalmente como monómero para la producción de policarbonato y un precursor de resinas epoxi. Los consumidores pueden estar expuestos al BPA a través de botellas de policarbonato y vajillas, como las que se utilizan para la leche de fórmula infantil, y a través de recubrimientos de resina epoxi dentro de envases de alimentos y bebidas. Más específicamente, la exposición al BPA puede surgir en condiciones en las que el monómero residual en el polímero migra a los alimentos y bebidas, o donde el propio polímero se hidroliza, liberando así BPA. Otras fuentes relativamente menores de exposición del consumidor a BPA son selladores de fisuras dentales, recubrimientos de superficies a base de epoxi, adhesivos, tintas de imprenta y papel térmico.

Se supone que los bebés son el grupo más sensible a la exposición al BPA. Los bebés que no son amamantados, beberán en polvo o fórmula de leche líquida. Las latas de fórmula de leche pueden estar recubiertas con resina epoxi y puede liberar BPA en la fórmula láctea⁽⁸⁾.

Algunos de los factores que conducen la migración de BPA son:

- El tipo de plástico

- La duración del de contacto: Se produce mayor migración en relación a mayor tiempo de contacto.
- La temperatura: La migración será mayor en función de la temperatura.
- El pH: La migración puede ser mayor en bebidas carbonatadas y alimentos ácidos donde el $\text{pH} < 7$)
- La degeneración del plástico
- El tipo de alimento

2.2.2 Plásticos de Uso Alimentario

Para entrar en contexto, luego de revisar el BPA, ahora nos referiremos a los envases de plásticos para uso alimentario, que pueden contenerlo.

El BPA podemos encontrarlo en la mayoría de plásticos duros, los cuales son usados para la fabricación de vasos, botellas plásticas de agua, vasos de entrenamiento y en los biberones puesto que el BPA es el ingrediente principal del plástico policarbonato. También podemos encontrar BPA en el recubrimiento del interior de las latas, así como en los envases o empaques de alimentos.











El Código de Identificación de la Resina, es un sistema que identifica los plásticos colocando números en la parte inferior de las botellas de la mayoría de las botellas de plástico y contenedores de alimentos, según la numeración se describe el tipo de resina de plástico utilizada para hacer el envase.

Los plásticos más dañinos son los números 7, 3 y 6 mientras que los que podrían ser más seguros incluyen 1, 2,4 y 5.

2.2.2.1 Plásticos más usados

A continuación se presenta un resumen de los plásticos más usados en la Tabla 2.

Tabla 2. Plásticos más usados

<i>Símbolo</i>	Tipo Plástico	Descripción y propiedades	<i>Usos comunes</i>
 PETE  PET	PET Polietilen Tereftalato (Polyethylene Terephthalate)	Contacto alimentario, resistencia física, ligereza y resistencia química, puede ser utilizado como fibra.	<i>Bebidas, refrescos y agua, envases para alimentos (aderezos, mermeladas, jaleas, cremas, farmacéuticos, etc.)</i>
 HDPE	HDPE Polietileno de alta densidad (High Density Polyethylene)	Poco flexible, resistente a productos químicos, opaco, fácil de pigmentar, fabricar y manejar.	<i>Algunas bolsas para supermercado, bolsas para congelar, envases para leche, helados, jugos, champú, químicos y detergentes, cubetas y tapas, etc.</i>
 PVC  V	PVC Policloruro de Vinilo (Plasticised Polyvinyl Chloride PVC-P)	Es duro, flexible y resistente, puede ser transparente, se puede utilizar con solventes. El PCV-P además es elástico.	<i>Envases para plomería, tuberías, "blister packs", envases en general, mangueras, suelas para zapatos, cables, correas de reloj.</i>
 LDPE	LDPE Polietileno de baja densidad (Low Density Polyethylene)	Suave, flexible y translúcido, se raya fácilmente.	<i>Films para empaquetamiento, bolsas de basura, envases de laboratorio.</i>
 PP	PP Polipropileno (Polypropylene)	Duro pero flexible, translúcido, soporta solventes.	<i>Bolsas para frituras, cañas de refrescos, equipo para jardinería, cajas de alimentos, cintas para empaquetar, envases para uso veterinario y farmacéutico.</i>
 PS	PS Poliestireno (Polystyrene)	Claro, rígido, opaco, se rompe con facilidad. Afectado por grasas y solventes.	<i>Cajas para discos compactos, cubiertos de plástico, imitaciones de cristal, juguetes, envases cosméticos.</i>
 PS-E	PS-E Poliestireno Expandido (Expanded Polystyrene)	Esponjoso, ligero, absorbe energía, mantiene temperaturas.	<i>Tazas de bebida calientes, fiambreras de comida para llevar, envases de hielo seco, empaquetamientos para proteger mercancía frágil.</i>
 OTHER	OTHER Otros (SAN, ABS, PC, Copolyester, Nylon,...)	Incluye muchas otras resinas y materiales. Sus propiedades dependen de la combinación de los plásticos.	<i>Partes del automóvil, hieleras, electrónicos, piezas para empaquetar.</i>

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación:

El presente trabajo es un estudio descriptivo, de corte transversal

El estudio es de diseño no experimental

3.2. Consideraciones éticas. No aplica

3.3. Diseño Metodológico. Ver anexo 1

3.4. Unidad de Análisis

- Analizar la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario y evaluar su implicancia sobre la salud pública de la población peruana.
- Conocer y comparar la regulación nacional e internacional de Bisfenol A en plásticos de uso alimentario
- Evaluar la seguridad del Bisfenol A según las investigaciones a nivel mundial.
- Identificar el alcance de la regulación nacional en la seguridad del consumo de Bisfenol A de la población peruana.

3.5 Población y muestra

Países de América Latina, Países Europeos, EEUU, Canadá y China.

3.6 Tamaño de la muestra

Quince Países.

3.7 Criterios de selección de la muestra

- Países que se encuentran reglamentados sobre el uso de Bisfenol A.

3.8 Técnica de recolección de datos

- Se verificará los documentos existentes como: Leyes, normas o directivas que regulen la seguridad en el uso de bisfenol A en plásticos alimentarios, en la regulación nacional e internacional.
- Se revisarán los artículos científicos sobre la seguridad del consumo del Bisfenol A.
- Se analizará las regulaciones y se evaluará el alcance sobre la seguridad del consumo de Bisfenol A en la población peruana, así como la comparación frente a los diferentes países seleccionados.

3.9. Evaluación de datos obtenidos

Para la evaluación de las regulaciones de los países de América Latina, Países Europeos, EEUU, Canadá y China, se utilizó la búsqueda mediante internet.

- En 2006, la European Food Safety Authority (EFSA) dio a conocer información importante sobre el BPA. La EFSA realizó una evaluación sobre la exposición de las personas en general por medio de los alimentos y sobre todo la EFSA evaluó la exposición en lactantes. También centró su atención en la carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción.
- Para 2008 la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU emitió un proyecto de evaluación de riesgos para la salud causados por la exposición al BPA a través de los alimentos, teniendo en cuenta a la población en general y abarcando principalmente su atención en los niños y la toxicidad específica en el desarrollo del BPA.
- Varios estados de EE. UU, incluido el distrito de Columbia, han promulgado las restricciones del BPA desde 2009
- Canadá, prohibió el uso del BPA en las botellas dedicadas a la alimentación de los bebés en marzo de 2010
- China, prohíbe el uso del BPA en biberones infantiles desde el año 2011.
- En julio de 2012, la FDA de EE. UU. Prohibió el uso de BPA en biberones y vasos para niños, y no ha expresado su preocupación por el uso en otros productos de consumo.
- Francia está dando un paso adelante y ha prohibido los recipientes a base de BPA para el almacenamiento de los alimentos para 2015.
- Colombia: La Regulación en Salud de Colombia actualmente cataloga al BPA como una sustancia prohibida, de acuerdo al numeral 5 del artículo 12 de la Resolución 4143 del 7 de diciembre de 2012, emitida por el Ministerio de Salud y Protección.
- Chile: Se prohibió el uso del bisfenol A en la fabricación de biberones a base de policarbonato para lactante el 25/03/2011.
- Perú: Mediante Alerta DIGEMID N° 29-2012, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunicó a los profesionales de salud, instituciones, establecimientos

farmacéuticos y al público en general la cancelación de los Registros Sanitarios de BIBERONES FABRICADOS CON POLICARBONATO.

- En Argentina, en el año 2012, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) prohibió las mamaderas con bisfenol A.
- En Uruguay se prohibió la fabricación, importación y comercialización de biberones de policarbonato que contengan Bisfenol A, en 2012.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1. Revisión de investigaciones sobre la seguridad del Bisfenol A

Para evaluar los riesgos del Bisfenol A en la salud pública analicé los estudios incluidos en la revisión sistemática identificando los posibles daños a la salud que se detallan en la Figura 03.

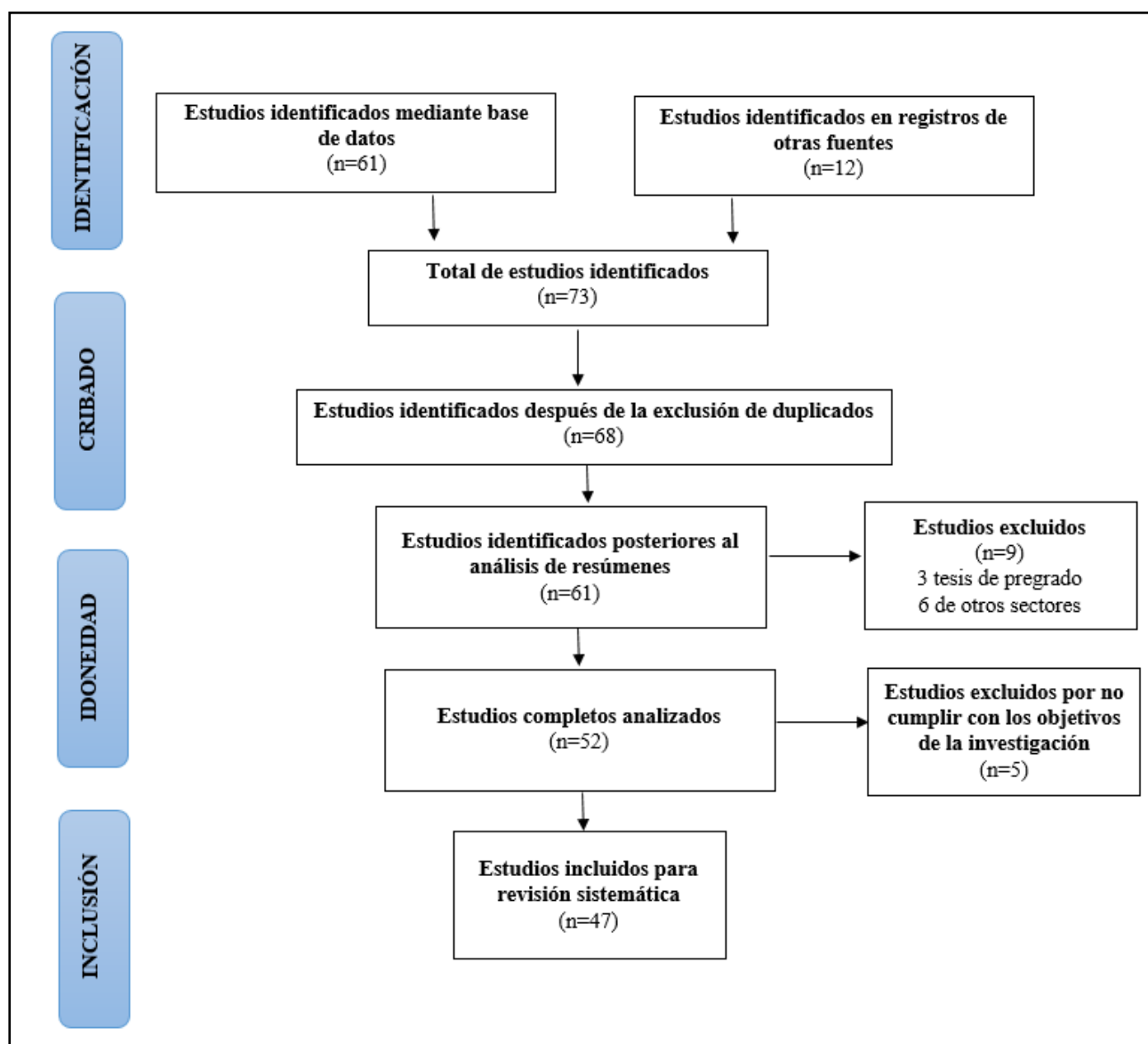


Figura 02. Flujograma de búsqueda y revisión

4.1.1. Exposición al BPA por plásticos de uso alimentario

El BPA es utilizado para la fabricación de policarbonato y como aditivo en productos de PVC y es capaz de migrar de los materiales de plástico en contacto con los alimentos. Diversos estudios han estimado la migración de BPA de materiales de plástico.

López-Cervantes J, et. al.,(2003) ³⁹ examinaron el contenido de BPA de 5 películas elásticas de PVC utilizadas para el envasado de alimentos y su migración al agua, ácido acético y aceite de oliva después de un almacenamiento de 10 días a 40 ° C.

El contenido de BPA en las películas elásticas osciló entre 43 y 483 mg / kg en 4 películas elásticas. (No se detectó BPA en una película extensible), en el aceite de oliva se mostró la mayor migración de BPA. Las concentraciones medidas de BPA fueron más bajas que el límite de migración específico establecido por la Unión Europea, sin embargo los autores llegaron a la conclusión que, no obstante, las películas elásticas de PVC pueden tener una contribución significativa a la contaminación de los alimentos con BPA.

Kubwabo C, et. al., (2009) ²² realizaron un estudio de migración de BPA utilizando una variedad de recipientes de plástico, incluidos biberones de policarbonato, biberones sin PC, forros para biberones y biberones reutilizables de PC.

Los investigadores estimularon la migración de BPA a alimentos acuosos, ácidos, alcohólicos y alimentos grasos. La migración de BPA detectada osciló entre 0,11 µg/L (a 40°C en agua incubado durante 8h) y 2,39 µg/L (a 40°C en etanol al 50% incubado durante 240h). Un aumento de la lixiviación de BPA de las botellas de PC se demostró con el aumento de temperatura y tiempo de incubación. Los autores concluyeron que los biberones de vidrio y los biberones de plástico hechos de la polisulfona, polipropileno y poliestireno son alternativas razonables. Además, el uso de botellas reutilizables para bebidas frías utilizadas por tiempos cortos resultaría en una reducción de las tasas de migración de BPA.

Russo G, et. al., (2018) ⁴¹ Aplicaron un método analítico validado simple y sensible basado en cromatografía líquida acoplada a espectrofotometría de fluorescencia en

tándem (FD) y ultravioleta (UV) para monitorear la presencia de bisfenol A y bisfenol S en biberones de plástico comercializados en Italia. Los límites de detección (LOD) fueron 3,75 ng mL⁻¹ y 80,00 ng mL⁻¹, y los de cuantificación (LOQ) fueron 12,51 ng mL⁻¹ y 260,00 ng mL⁻¹ para BPA (detección FD) y para BPS (detección UV), respectivamente. Encontraron BPA en solo cuatro muestras, dos muestras sometidas a calentamiento por microondas y dos muestras sometidas a calentamiento con calentador de biberones, ya sea a 40 ° C u 80 ° C. Los autores concluyeron que aunque las cantidades de BPA lixiviado estuvieron muy por debajo de la dosis de referencia para la ingesta diaria establecida por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (4.0 µg kg de peso corporal/día), la liberación de BPA y BPS de estos materiales plásticos debe considerarse cuidadosamente por parte de las autoridades gubernamentales para sensibilizar a la población sobre este tema y proteger al grupo de población más vulnerable.

Kim S, et. al., (2018) ³⁸ estudiaron la exposición del feto en desarrollo y de los bebés a sustancias tóxicas, para ello investigaron el perfil de exposición química de las mujeres embarazadas y lo asociaron con el desempeño temprano del desarrollo neurológico de su descendencia a los 13-24 meses de edad. Los productos químicos evaluados incluyeron cuatro ftalatos, bisfenol A, tres metales pesados, 19 bifenilos policlorados (PCB), 19 pesticidas organoclorados y 19 éteres de difenilo polibromados, que se midieron en la orina, sangre total, suero y / o leche materna de mujeres embarazadas o lactantes. Para el desempeño del desarrollo neurológico, se midieron las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil-II (BSID-II), la Escala de Madurez Social (SMS) y la Lista de Verificación de la Conducta del Niño (CBCL) de un total de 140 niños pequeños. Entre las sustancias químicas medidas, el ftalato de monoetilo (MEP) en la orina materna se asoció significativamente con el desarrollo mental, psicomotor y social temprano. Además, el metabolito del di-etilhexil ftalato (DEHP) de la leche materna y las concentraciones de plomo en sangre se asociaron inversamente con los índices de desarrollo mental y psicomotor, respectivamente. Los niveles de PCB153 en sangre materna, metales pesados y MEP en orina también fueron más altos entre los niños con problemas de conducta, como lo indica el rango de CBCL. Tomados en conjunto, La exposición materna a varios EDC, como PCB y DEHP, se asoció con desempeños adversos del desarrollo neurológico entre los niños

de 1 a 2 años. La confirmación de esta asociación en poblaciones más grandes, así como las consecuencias a largo plazo de dicha exposición, justifican una mayor investigación.

Siddique S, et. al., (2021) ⁴² Realizaron un estudio de migración en biberones y vasitos para bebés. Biberones (20 marcas) y vasitos para bebés (13 marcas) se probaron para la migración de BPA. Los analitos más comúnmente detectados en biberones fueron BPS, BPA, BPF, BPAF, BPM y BPTMC con una frecuencia de detección (FD) de más del 50%. En vasitos para sorber solo se detectaron BPA, BPS y BPF con FD > 50. La concentración media de BPA en el lixiviado de biberón fue de 31,5 ng/L en el simulante de agua, mientras que se observó un aumento de 1,4 veces en el simulante de EtOH al 50%. De manera similar, se observó un aumento de 1,4 veces en la concentración media de BPS en el simulante de EtOH al 50%, en comparación con la concentración media de 2,33 ng / L en el simulante de agua. Se observó un aumento de la concentración media de BPA a medida que aumentaba el contenido de etanol del simulante (agua <10% EtOH <50% EtOH). La concentración de BPS y BPA fue más alta en los vasos para sorber que en los biberones de su marca combinada con el simulante EtOH al 50%. Los investigadores encontraron que la mayoría de los análogos de BPA estaban presentes en botellas hechas de polipropileno., aunque en baja concentración; concluyeron que el uso repetido de biberones no aumenta la lixiviación de análogos de BPA, sin embargo el bisfenol A y sus análogos podrían ser una contaminación durante el proceso de fabricación.

4.1.2. Toxicidad del Bisfenol A

4.1.2.1 Actividad estrogénica

Los primeros en identificar la actividad estrogénica fueron **Doods y Lawson (1936)**.⁴³ El estrógeno es una hormona esteroide que tiene importantes influencias sobre el crecimiento, diferenciación y función de muchos tejidos, incluidos los sistemas reproductivos del macho y la hembra (útero, ovarios, vagina, glándula mamaria, testículos, próstata y epidídimo). También es muy importante para el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular; así como para el mantenimiento de los huesos.

Kuiper, G, et. al., (1998) ⁴⁴ En las células del cuerpo diana, el estrógeno se une a los receptores de estrógeno ER α y ER β con alta especificidad y afinidad; después de la unión, el ER cambia su conformación y puede interactuar con la cromatina. Debido a esto, el ER modula la transcripción de genes diana. El BPA tiene la capacidad de unirse a estos ER, pero su afinidad es 10.000 veces más débil que la del estrógeno. La actividad de transactivación relativa para ER α y ER β es de aproximadamente 50 y 41, mientras que la actividad de transactivación del estrógeno 17 β -estradiol se establece en 100.

Varias investigaciones han estimado la potencia estrogénica del BPA y existe una considerable variabilidad en los resultados de estos estudios. Una explicación para la gran diferencia en los valores informados en los estudios realizados se debe a los laboratorios. Otra explicación es la diferencia en la definición de la potencia estrogénica relativa del BPA en algunos ensayos.⁴⁵

Por ejemplo, **Kurosawa et. al.,** (2002) ⁴⁶ realizaron un ensayo de luciferasa en 3 líneas celulares de diferentes tejidos que utilizan sistemas de notificación de ER α y ER β para caracterizar el efecto estrogénico del BPA. Los investigadores encontraron actividades estrogénicas en todas las líneas celulares a través de ER α y ER β . Sus resultados indicaron que el BPA actúa como agonista y antagonista en algunos tipos de células a través de ER α , mientras que solo actúa como un agonista de estrógeno a través de ER β .

Por el contrario, **Rajapaske et. al.,** (2001) ⁴⁷ realizaron un estudio utilizando un ensayo de levadura recombinante para la activación de ER α y encontraron efectos aditivos de BPA y 17 β estradiol.

En comparación con esos resultados, **Suzuki et. al.,** (2001) ⁴⁸ investigaron los efectos del BPA en la proliferación celular de células de cáncer de mama humano mediante un ensayo de pantalla E modificado encontrando efectos sinérgicos de BPA y 17 β -estradiol.

Chapin RE. et al., (2008)⁴⁵ Indicaron que no se ha encontrado actividad estrogénica para BPA-glucurónido o sulfato.

Sin embargo, el BPA tiene una actividad estrogénica débil que puede provocar diversos efectos para la salud humana al estimular las respuestas celulares y varios puntos moleculares, incluso a dosis bajas.^{49,50}

Newbold RR, et. al., (2009)⁵⁰ El BPA puede tener efectos sobre los quistes paraováricos, las lesiones ováricas y pólipos estromales en el útero.

4.1.2.2. Carcinogenicidad

Para los seres humanos, no hay datos epidemiológicos disponibles sobre la carcinogenicidad del BPA.⁴⁵

NTP en 1982 investigó la posible carcinogenicidad en ratones y ratas. Se administró BPA por vía oral en diferentes concentraciones. Se reportó un aumento de algunos tipos de cánceres en ratas, pero los autores concluyeron que ninguno de ellos se asoció de manera clara con la exposición de BPA.⁵¹

La Unión Europea revisó este estudio y concluyó que el aumento de los tumores (leucemia, fibroadenoma de la glándula mamaria y tumores de células de Leyding) no tenía relevancia toxicológica. Por lo tanto, el BPA no posee potencial carcinogénico.^{45, 52.}

Además, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y la EPA de EE. UU realizaron un enfoque de ponderación de la evidencia en 2002 y concluyeron que el BPA no tiene efectos cancerígenos potencial para los humanos.⁵³ También en la Reunión de Expertos de la FAO y la OMS en 2010 concluyeron que no existía evidencia de carcinogenicidad del BPA.⁵²

Keri et al., (2007)⁵⁴ evaluaron la evidencia de la actividad cancerígena del BPA, basados en la evidencia existente, los autores confiaban en que el 17 β -estradiol natural es un carcinógeno.

Además, el BPA actúa como un ED con algunas propiedades estrogénicas. Es probable que el BPA esté asociado con una mayor prevalencia de cáncer del sistema hematopoyético y con un aumento significativo de la prevalencia de tumores celulares en los testículos ya que el BPA altera la función de los microtúbulos y la exposición al BPA en la vida temprana puede inducir lesiones preneoplásicas de la próstata en la vida adulta. Además, es probable que la exposición prenatal al BPA, a dosis

ambientalmente relevantes, altere el desarrollo de la glándula mamaria en ratones y aumenta los criterios de valoración que son marcadores de riesgo de cáncer de mama. Por tanto, es posible que el BPA pueda inducir la transformación celular in vitro y puede ser capaz de promover la progresión del tumor y reducir el tiempo de recurrencia.⁵⁴

Wazir U, et. al., (2019)² Revisaron la literatura reciente sobre los efectos y la seguridad del BPA, y discutieron las posibles implicaciones, en particular desde la perspectiva de la oncogénesis mamaria humana. Los autores concluyeron que la evidencia reciente sugiere que dosis bajas de disruptores endocrinos, como el BPA, podrían tener efectos profundos en el desarrollo de los senos y el riesgo de cáncer. Estudios recientes en modelos murinos sugieren que el BPA podría contribuir a la oncogénesis mamaria a través de varias vías. Indicaron que los reguladores deberían cambiar en consecuencia para salvaguardar el interés público.

4.1.2.3. Toxicidad para la Reproducción y el desarrollo

Estudios en Humanos

En la revisión que realicé, encontré disponible algunos estudios sobre los resultados de la exposición al BPA en recién nacidos en humanos.

Padmanabhan et al., (2008)⁵⁵ investigaron en un estudio transversal los niveles maternos de BPA en sangre de 40 mujeres en EE. UU en un hospital y su posible relación con la gestación, para lo cual registraron la altura y peso al nacer de sus hijos. No encontraron correlaciones entre los niveles de BPA y la altura o el peso al nacer de sus hijos.

Wolff et al., (2008)⁵⁶ compararon en su estudio los niveles maternos de BPA en mujeres que se encontraban en el tercer trimestre del embarazo para lo cual midieron el peso, la longitud, la circunferencia de la cabeza y la edad gestacional con el nacimiento de sus hijos. No encontraron ningún efecto del BPA en su estudio.

Hanaoka et al., (2002)⁵⁷ investigaron posibles correlaciones entre la exposición al BPA y niveles hormonales en trabajadores en Japón que fueron expuestos a un agente endurecedor epoxi, que consiste en una mezcla que contiene, entre otros, BPA diglicidil éter (10-30%). Los investigadores informaron que las concentraciones de BPA medidas en la orina eran significativamente más altas en los trabajadores expuestos que en el grupo de control. Además, metabolitos de disolventes orgánicos urinarios se detectaron con mayor frecuencia en muestras de los trabajadores. No se encontraron diferencias en concentraciones plasmáticas de testosterona o LH. Para los trabajadores expuestos, las concentraciones de la FSH (hormona estimulante del folículo) plasmática fueron significativamente más bajas que en los controles. Se observaron asociaciones significativas entre FSH y BPA, luego del ajuste por consumo de alcohol. Los autores concluyeron que el BPA puede la secreción alterar de la hormona gonadotrópica en los machos.

Takeuchi et al., (2004)⁵⁸ investigaron las concentraciones de BPA en suero en mujeres con disfunción ovárica y obesidad. Obtuvieron muestras de suero de mujeres obesas y no obesas con ciclos menstruales normales, de pacientes que muestran hiperprolactinemia y de pacientes mostrando amenorrea hipotalámica y mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovario poliquístico (SOP). En mujeres obesas y no obesas con SOP y mujeres normales obesas, las concentraciones de BPA medidas en suero fueron significativamente más altas que en mujeres normales no obesas. En todos los sujetos, se encontraron correlaciones significativas entre las concentraciones de BPA en suero y las concentraciones de testosterona total y testosterona libre; también se encontraron androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona. Estos hallazgos mostraron una fuerte relación entre los niveles de BPA en suero y las concentraciones de andrógenos.

Radwan M, et al., (2018)³⁶ Los investigadores examinaron las asociaciones entre la concentración de BPA en orina y la fertilidad masculina. Las concentraciones urinarias de bisfenol A se midieron mediante cromatografía de gases junto con espectrometría de masas en tándem en 315 hombres menores de 45 años con concentración normal de espermatozoides (15 mln/ml) reclutados en una clínica de salud reproductiva masculina. Se detectó BPA en el 98,10% de las muestras de orina, con una

concentración media de 1,87 $\mu\text{g} / \text{l}$ (1,63 $\mu\text{g/g}$ de creatinina). El estudio encontró que la concentración urinaria de BPA aumentó la disomía total del cromosoma sexual de los espermatozoides. La concentración urinaria de BPA también aumenta el porcentaje de espermatozoides inmaduros (HDS) ($p = .018$) y disminuye la motilidad ($p = .03$). El estudio proporciona evidencia de que la exposición al BPA se asocia con una peor calidad del semen.

Ziv-Gal A, et al., (2016) ²⁹ Realizaron una revisión de la literatura científica publicada de 2007 a 2016 sobre los efectos potenciales del bisfenol A (BPA) sobre la fertilidad femenina. Se centraron en los resultados generales de fertilidad (p. Ej., Capacidad de quedar embarazada, número de descendientes), órganos que son importantes para la reproducción femenina (es decir, oviducto, útero, ovario, hipotálamo e hipófisis) y procesos relacionados con la reproducción (es decir, la ciclicidad del estro, implantación y secreción hormonal). La literatura revisada indica que el BPA puede estar asociado con la infertilidad en las mujeres. Las posibles explicaciones para esta asociación se pueden generar a partir de estudios experimentales. Específicamente, el BPA puede alterar la capacidad reproductiva femenina general al afectar la morfología y función del oviducto, útero, ovario y eje hipotálamo-pituitario-ovárico en modelos animales. Adicionalmente, El BPA puede alterar la ciclicidad estral y la implantación. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor los mecanismos de acción exactos y para detectar la toxicidad reproductiva potencial en etapas más tempranas.

Estudios en animales de laboratorio

Kim et al., (2001) ^{59,45} investigaron los posibles efectos adversos del BPA en el embarazo y el desarrollo embrionario después de la exposición materna oral al BPA durante el embarazo en ratas SpragueDawley. Los niveles de dosis de BPA administrados fueron 0, 100, 300 y 1000 mg de BPA / kg de peso corporal. En el grupo de dosis alta, las ratas hembras mostraron un aumento del fracaso del embarazo, reducción del peso corporal materno (también se muestra en el grupo de dosis media), expansión y congestión de estómago e intestinos, disminución del peso corporal de los fetos machos (también se muestra a la mitad de la dosis) y de fetos hembras, aumento

de la muerte fetal, reabsorción temprana, reducción de la distancia anogenital en los machos (también se muestra en el grupo de dosis media) y osificación reducida. No se mostró Dismorfogénesis. Este estudio respalda que la exposición prenatal al BPA tiene efectos sobre la toxicidad para el desarrollo en ratas.

Tyl et al., (2008)⁶⁰ realizaron un estudio de toxicidad reproductiva de dos generaciones en ratones CD-1 (Suiza) mediante la administración de diferentes concentraciones de BPA (0 a 600 mg BPA / kg / d). Los investigadores informaron que no se mostraron efectos relacionados con el BPA en el apareamiento de adultos, la fertilidad, los índices gestacionales, recuento de folículos ováricos, proporción de sexos de la descendencia, supervivencia posnatal de la descendencia, anomalías en el espermatozoides o peso de los órganos reproductivos o histopatología, ciclicidad estral o el intervalo precoital. Las concentraciones de BPA de 600 mg de BPA / kg / d en los ratones adultos redujeron el peso corporal, aumentaron el peso del hígado y los riñones. Se encontró hepatotrofia centrolobulillar y nefropatía renal en ratones machos. A las mismas concentraciones, el BPA redujo los pesos corporales al destete F1 / F2, así como del bazo y de los testículos. Los autores concluyeron que no se considera que el BPA tenga toxicidad para la reproducción o el desarrollo en ratones.

Newbold et al., (2009)⁶¹ investigaron los efectos del BPA en ratones CD-1 preñados que fueron tratados con BPA en los días 9 a 16 de gestación con concentraciones entre 0.1 - 1000 µg/kg/d. Los tejidos reproductivos de su descendencia se evaluaron a la edad de 18 meses. Los autores informaron un aumento significativo de quistes ováricos en el grupo de 1 µg/kg de BPA. Observaron un aumento de las lesiones proliferativas progresivas después del tratamiento con BPA. Se mostraron metaplasia del útero, adenosis vaginal, hiperplasia atípica y pólipos estromales del útero, aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente diferentes del grupo control. Los autores concluyeron que los datos sugieren efectos reproductivos y cancerígenos adversos a largo plazo después de la exposición al BPA durante períodos críticos de diferenciación.

Los efectos negativos sobre la fertilidad y la espermatogénesis de la descendencia de roedores machos se demostraron después de la exposición materna al BPA de

concentraciones ambientalmente relevantes. La exposición perinatal al BPA mostró efectos sobre la línea germinal de los machos. Esto se manifestó como deficiencias en la fertilidad de la descendencia de machos.⁶²

Lombó M, et. al., (2019)²⁰ Investigaron los efectos del BPA sobre la migración de PGC (células germinales primordiales) y el eventual desarrollo de los testículos; para ello los embriones de pez cebra se expusieron a 100, 2000 y 4000 µg/L de BPA durante las primeras 24 h de desarrollo. La inmunotinción con Vasa de las PGC reveló que la exposición a 2000 y 4000 µg/L de BPA alteraba su migración a la cresta genital. Dos genes fundamentales de la migración de PGC (*cxcr4b* y *sdf1a*) estaban muy desregulados en los embriones expuestos a estas dosis, mientras que la metilación del ADN y las marcas epigenéticas en las CGP y las células somáticas circundantes no se alteraron. Una vez que los embriones alcanzaron la edad adulta, el estudio morfométrico de sus gónadas reveló que, a pesar del reducido número de PGC que colonizaban las crestas genitales, se desarrollaban testículos normales. Aunque H3K9ac disminuyó en el espermatozoides de los peces tratados, no afectó el desarrollo de la progenie.

4.1.3. Estudios realizados por la EFSA

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) es una agencia europea auspiciada por la Unión Europea. A través de los años ha evaluado constantemente la seguridad del Bisfenol A, para que en ese marco la UE pueda establecer regulaciones sobre dicha sustancia.

Aquí presento un resumen de los principales estudios proporcionados por la EFSA entorno a la seguridad del Bisfenol A de manera cronológica. (Figura 3)

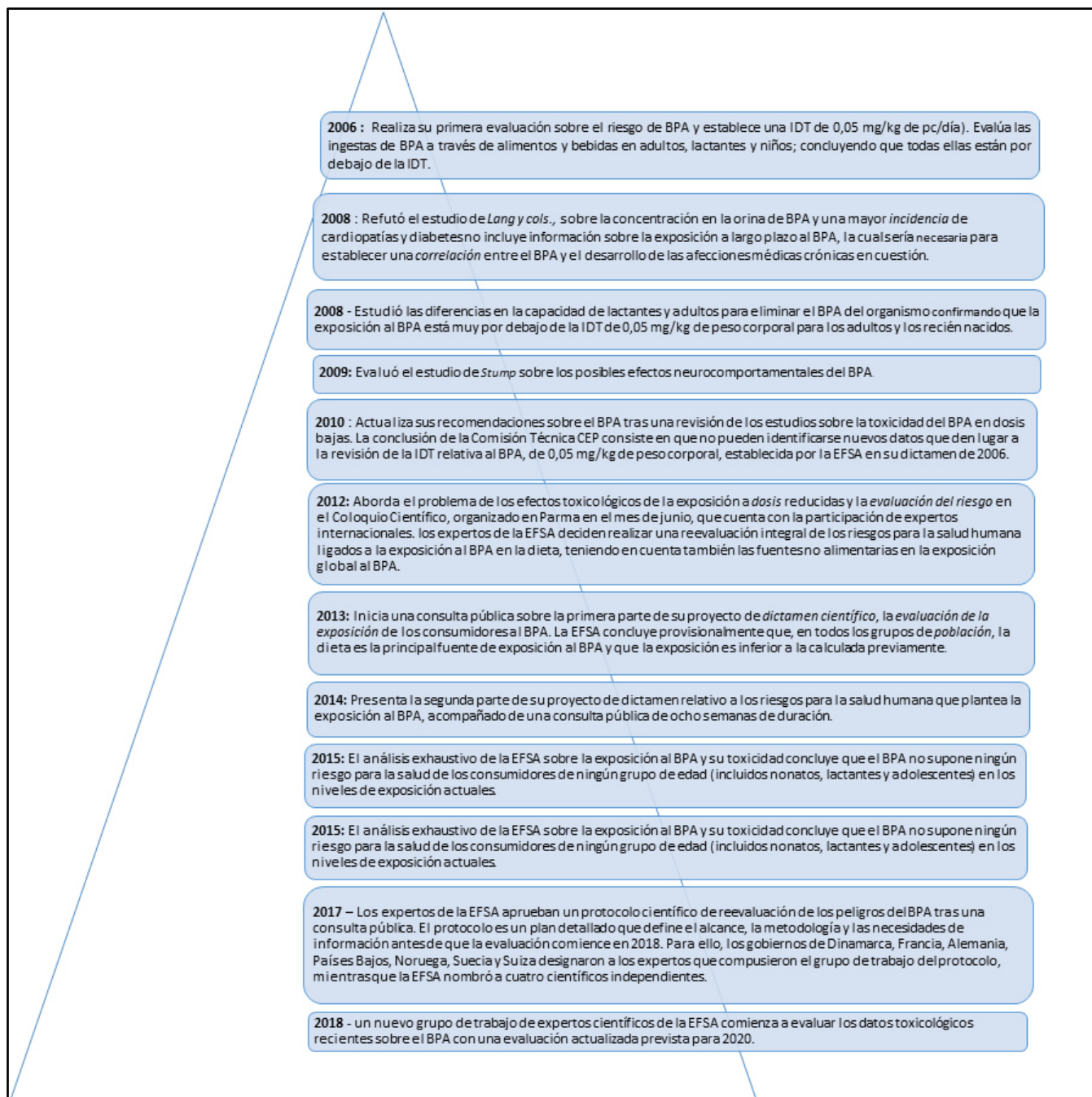


Figura 03. Estudios realizados por la EFSA

4.2. Revisión de la Regulación Internacional del Bisfenol A

La tabla 3 presenta los datos recolectados sobre países latinoamericanos, europeos, Canadá y China que implementaron políticas para la regulación del uso de Bisfenol A, se consideraron únicamente los países regulados a la actualidad.

Tabla 3. Regulación internacional del uso de Bisfenol A

País	Tiene regulación de BPA	Artículo	Año	Dispositivo de Regulación
Argentina	SI	Biberones	2012	Disposición 1207
Brasil	SI	Biberones	2011	Resolución RDC N° 41
Chile	SI	Biberones	2009	Norma de Servicios Dietéticos de Leche (SEDILES)
Colombia	SI	Biberones	2012	Resolución 4143 del 7 de diciembre de 2012
Costa rica	SI	Biberones y envases utilizados para contener alimentos y bebidas para niños.	2010	Decreto N° 35904-S
Ecuador	SI	Biberones	2009	Registro Oficial No. 567 en la Resolución N° 29
Paraguay	SI	Biberones o artículos similares destinados a la alimentación del lactante	2014	Resolución S.G. N° 495
Perú	SI	Biberones	2013	Alerta DIGEMID N° 29-2012
Uruguay	SI	Biberones	2012	Ordenanza N° 158
EEUU	SI	Biberones y vasitos para bebés	2012	FDA
Canadá	SI	Biberones	2010	Ley de Productos Peligrosos – Bisfenol A
China	SI	Biberones	2011	-
Francia	SI	Cualquier envase que contiene BPA	2012	Ley N° 2012-1442
Suecia	SI	Barnices o recubrimientos de recipientes de alimentos destinados a niños entre 0 y 3 años	2013	-
Bélgica	SI	Envases de alimentos para niños de 0 a 3 años	2013	-
Austria	SI	Chupetes y anillos de dentición	2011	
Unión Europea	SI	Biberones	2011	Comisión Europea
		Uso de BPA en barnices y recubrimientos destinados a entrar en contacto con alimentos	2018	Reglamento (UE) 2018/213

4.2.1. Legislación relacionada a BPA en UE

4.2.1.1. REACH

En la Unión Europea, el BPA y otras sustancias químicas deben cumplir con una legislación exhaustiva.

REACH, es el Reglamento de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias y Mezclas Químicas y es el marco normativo en cuanto sustancias químicas de UE, según Reglamento (CE) N° 1907/2006.

Este reglamento fue publicado en 2006 y entró en vigor en junio de 2007. Armoniza la ley europea de productos químicos y es válido para todos los Estados miembros de la UE.

Los objetivos de REACH son garantizar un alto nivel de protección de la salud humana y el medio ambiente contra los riesgos químicos y una mejor y más rápida identificación de las propiedades de los productos químicos. REACH depende de la responsabilidad de la industria para proporcionar información sobre productos químicos y su gestión de riesgos.⁶⁵

El punto central del sistema REACH es la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) ubicada en Helsinki, Finlandia, que gestiona las bases de datos para el funcionamiento del sistema. Las responsabilidades de la ECHA son la coordinación de la evaluación de sustancias químicas sospechosas y la creación de la base de datos para obtener información sobre los peligros de estos productos químicos y así esté disponible para consumidores y profesionales.⁶⁵

Lo que busca REACH con su reglamento es salvaguardar la salud de la población y del medio ambiente en relación a los riesgos que puedan desprenderse de las sustancias químicas, debido a que con la evolución de los tiempos se aumenta la innovación y la competencia en la industria química de la UE. Esto se lleva a cabo en 4 procesos: Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias químicas.

Registro

Los fabricantes e importadores deben proporcionar un expediente de registro a la Agencia para cada sustancia que se produce o importa en cantidades ≥ 1 tonelada / año. En caso de fallo del registro, la empresa no está autorizada a producir o importar esta sustancia. El reglamento excluye sustancias reguladas por otras legislaciones (por ejemplo, productos médicos), o los que tienen riesgos muy bajos (por ejemplo, agua, oxígeno), o también los que se producen en la naturaleza (por ejemplo, minerales) siempre que no estén modificados, tampoco polímeros. Sin embargo, en ciertos casos los monómeros del polímero deben registrarse.

Algunos fabricantes e importadores de BPA crearon el BPA REACH Consortium y desarrollaron el expediente de registro para BPA, ellos se basaron en el EU BPA Risk Assessment Report de 2003, el cual fue actualizado en 2008.

El expediente de registro del BPA se presentó a la ECHA en agosto del 2010.

Evaluación

La ECHA evalúa la información de los fabricantes e importadores y los estados miembros de la UE para investigar la calidad de los métodos de prueba y el registro de expedientes.

Actores en el proceso de evaluación:

- Registrante (persona física o jurídica que produce o importa una sustancia en cantidades de 1 tonelada o más por año y puede actuar como solicitante de registro)
- Terceros (organizaciones, otras empresas, ciudadanos, académicos, etc. que, p. Ej. proporcionan información de la propuesta de prueba)
- ECHA (Secretaría - Comités - Comité de los Estados miembros)
- Estados miembros (pueden comentar / proponer enmiendas a los proyectos de decisión de ECHA, pueden proponer sustancias para evaluación, imponer acciones nacionales sobre sustancias, etc.)
- Comisión Europea

El Bisfenol A fue una de las primeras sustancias de un total de 36, que se sometió al proceso de evaluación. Dicha evaluación estuvo dirigida por las autoridades alemanas para la valoración de riesgos.

Autorización

Los objetivos de la autorización de sustancias son garantizar el control de los riesgos de sustancias altamente preocupantes (SVHC) y la sucesiva sustitución de estas sustancias por alternativas.

Identificación de SVHC:

- Sustancias clasificadas como sustancias CMR: cancerígenas, mutágenas y tóxicas para categoría de reproducción 1A o 1B (según el Reglamento n. ° 1272/2008)
- Sustancias clasificadas como sustancias PBT o mPmB
- Sustancias de preocupación equivalente a las anteriormente identificadas caso por caso; por ejemplo, disruptores endocrinos

La ECHA publicó una lista de las sustancias que cumplen esos criterios.

El BPA se incluyó en la lista de sustancias altamente preocupantes y fue candidata para obtener la Autorización REACH, de acuerdo a tres parámetros, los cuales describen a continuación:

- 2017, Enero: De acuerdo a su clasificación como sustancia tóxica para la reproducción. Categoría 1B. (Esto fue aportado en el Dossier proporcionado por Francia)
- 2017, Julio: De acuerdo a las supuestas propiedades que posee de disruptor endocrino (ED) para la salud humana. (Esto fue aportado en el Dossier proporcionado por Francia)
- 2018, Enero: De acuerdo a las supuestas propiedades de disruptor endocrino (ED) para el medio ambiente (Esto fue aportado en el expediente proporcionado por Alemania)

La Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) publicó el 5 de septiembre de 2018 su novena propuesta con el fin de incluir 18 sustancias en la Lista de Autorización REACH, entre las cuales se encontraba el BPA.

La propuesta actualmente está sujeta a la consulta pública cuyo plazo vence el 5 de diciembre. En 3 meses se espera que el comité de la ECHA brinde su opinión.

Luego de la presentación de la propuesta de la Comisión de la ECHA, continúan otros pasos en la Comisión Europea y el Comité de los Estados Miembros hasta que se tome un veredicto final entorno a qué sustancias se incluirán en la lista de autorizaciones. Se esperaba que se realice en 2020.

De ser el caso que el BPA ingrese en la lista de Autorización REACH, la mayoría de los usos atribuidos al BPA no se afectarían.

El Bisfenol A es utilizado principalmente como intermedio para elaborar materiales poliméricos, en mayor medida de policarbonatos y resinas epoxi. Estos usos intermedios están libres de los requisitos de Autorización bajo REACH.

Por lo cual, de ingresar el BPA a la lista de Autorizaciones solo se aplicaría a más o menos el 1% de los usos del BPA, es decir usos no intermedios como lo es el uso como aditivo; por lo cual el hecho de someter el BPA a contar con Autorización no tendría un gran impacto.

Restricción

Las restricciones, de acuerdo a REACH, constituyen un recurso para la gestión que está orientada a riesgos, cuyo fin es proteger la salud de las personas y el medio ambiente de los riesgos inadmisibles que presentan las sustancias químicas.

Las restricciones, por ejemplo, podrían reducir o prohibir la fabricación, comercialización o el uso de una sustancia.

Las autoridades francesas, han adoptado una medida que restringe el uso del BPA en papel térmico.

4.2.1.2. CLP

El 20 de enero de 2009, el Reglamento (CE) N°1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (también llamado Reglamento CLP) entró en vigor y sustituyó a la Directiva 67/548 / CEE (Directiva sobre sustancias peligrosas), la Directiva 1999/45 / EC (Directiva sobre preparados peligrosos) y REACH Título XI (Clasificación y Etiquetado) al Sistema Globalmente Armonizado (GHS) de clasificación y etiquetado de productos químicos. El GHS es un sistema de las Naciones Unidas.

Los principales objetivos del reglamento CLP son la armonización y notificación de la clasificación y etiquetado de sustancias químicas y la solicitud de uso de sustancias químicas alternativas.

El bisfenol A (BPA) debido a solicitud de las autoridades francesas se volvió a clasificar, por lo cual pasó de categoría 2 a categoría 1B.

Esta decisión no se basa en nuevos datos científicos sino por la interpretación que fue adaptada a los criterios de clasificación.

Esta nueva clasificación aplica desde marzo de 2018.

El BPA es clasificado como CMR 1B, lo que puede generar la aplicación de determinados procesos según REACH. Cuando esta nueva clasificación del Bisfenol A se encuentre vigente, ello no afectará al cumplimiento de los materiales que están en contacto con los alimentos a base de BPA con la legislación correspondiente.

4.2.1.3. Normatividad del BPA en UE

En los países europeos hay una serie de legislaciones específicas para productos que expone requisitos para el uso de algunas sustancias químicas en diversos productos como envases y contenedores de alimentos, dispositivos médicos, cosméticos, juguetes, entre otros.

El mayor fin está orientado a proteger la salud de las personas así como favorecer el buen funcionamiento del mercado interior

4.2.1.3.1. Reglamento de la UE sobre los materiales en contacto con alimentos

La legislación de BPA en la UE fue y está regulada en varias directivas y regulaciones. Actualmente, el uso de BPA en plásticos y materiales en contacto con alimentos en la UE está regulado en virtud del Reglamento UE N° 10/2011 y el Reglamento UE N° 2018/213.

Desde 2011, el uso de BPA en biberones de plástico para bebés están prohibidos, lo que está regulado en la Directiva 2011/8 / UE.

Directiva 67/548 / CEE de junio de 1967:

La Directiva 67/548 / CEE regula la clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas.

Directiva 2002/72 / CE de 6 de agosto de 2002:

La Directiva 2002/72 / CE regula los materiales y objetos plásticos que entran en contacto con alimentos como parte del Reglamento (CE) no 1935/2004 y dar lugar a la cancelación de la Directiva 90/128 / CE. Además, contenía límites para la migración

de sustancias a los alimentos. El límite de migración específica (LME) del BPA se estableció en 3 mg / kg de alimento.

Reglamento (CE) no 1935/2004 de 27 de octubre de 2004:

El Reglamento (CE) no 1935/2004 contiene normas sobre materiales y artículos que están en contacto con alimentos y deroga la Directiva 80/590 / CEE.

Directiva 2005/80 / CE de la Comisión de 21 de noviembre de 2005:

Esta Directiva es una enmienda a la Directiva 76/768 / CEE del Consejo. Se agregó BPA a Anexo II. Por tanto, el BPA se prohibió en los productos cosméticos.

Reglamento (CE) no 1223/2009 de 30 de noviembre de 2009:

El BPA está incluido en la lista de sustancias prohibidas en los productos cosméticos (Anexo II) del Reglamento (CE) n° 1223/2009 sobre productos cosméticos. Este Reglamento armonizó las normas de la UE.

Directiva 2009/161 / UE de la Comisión de 17 de diciembre de 2009:

Los valores no vinculantes y basados en la salud que se derivan de los datos científicos disponibles: los denominados valores límite indicativos de exposición ocupacional (IOELV) - umbral establecen niveles de exposición. Por debajo de estos niveles, no se esperan efectos para una sustancia después de una exposición diaria o de corta duración durante la vida de un trabajador. Esos IOELV se enumeran en tres listas: las Directivas 2000/39 / EC y 2006/15 / EC bajo la Directiva 98/24 / EC contienen la primera y la segunda lista, mientras que la tercera lista se establece en la Directiva 2009/161 / UE. En esta tercera lista, el valor límite de BPA (polvo inhalable) se establece en 10 mg/m³ de aire a 20 ° C y 101,3 kPa durante 8 horas (medido / calculado en relación con el período de referencia de 8 horas ponderado en el tiempo promedio).

Reglamento (UE) no 10/2011 de 14 de enero de 2011:

El Reglamento (UE) N° 11/2011 está basado en el Reglamento (CE) N° 1935/2004 que contiene reglas para materiales y artículos plásticos que entran en contacto con productos alimenticios. Este reglamento derogó la Directiva CE 2002/72 / CE por

razones de claridad, porque fue enmendado por 6 veces. Además, se eliminaron las piezas obsoletas y redundantes. El reglamento entró en vigor el 1 de mayo de 2011. El BPA no está autorizado para su uso como aditivo o coadyuvante en la producción de polímeros y se utiliza como sustancia de partida o macromolécula obtenida por fermentación microbiana. El nuevo SML de BPA es de 0,6 mg / kg de alimento.

Directiva 2011/8 / UE de 28 de enero de 2011:

El uso de BPA en artículos y materiales plásticos que entran en contacto con alimentos fue permitido y regulado en la Directiva de la Comisión 2002/72 / EC del 6 de agosto de 2002. En Marzo de 2010, el gobierno danés prohibió el uso de BPA para la producción de materiales de plástico que entran en contacto con niños de 0 a 3 años, debido a los resultados de la evaluación de riesgos proporcionada por el Instituto Nacional de Alimentos de la Universidad Técnica Dinamarca (DTU Food). En julio de 2010, el gobierno francés prohibió temporalmente la producción, importación, exportación y comercialización de botellas para alimentos que contienen BPA, debido a la opinión de la AFSSA en enero de 2010 y la opinión de la Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) en junio de 2010. La CE solicitó a la EFSA que evaluara el estudio de la evaluación de riesgos danesa y otros nuevos datos científicos y concluyó que no se identificó ningún nuevo estudio para revertir el TDI actual de BPA de 0,05 mg /kg pc /d. Pero debido a la disponibilidad de alternativas adecuadas a los biberones infantiles de policarbonat que contienen BPA, como los biberones de vidrio, la posible vulnerabilidad particular de los bebés y por el principio de precaución (artículo 7 del Reglamento CE n. ° 178/2002), la CE temporalmente prohibió el uso de BPA en biberones para bebés con policarbonato.

Reglamento (UE) no 321/2011 de 1 de abril de 2011:

El Reglamento (UE) N° 321/2011 no contenía las restricciones de BPA en biberones de policarbonato para lactantes (Directiva 2011/8 / UE). Debido a esto, la CE adoptó este Reglamento: La Tabla 1 del Anexo I del Reglamento (UE) No 10/2011 debe contener la información de que el BPA está restringido para el uso y producción de biberones de PC para lactantes.

Reglamento (UE) no 2018/213 de 12 de febrero de 2018:

En 2018, la UE estableció el Reglamento UE, el cual incluyó límites más exigentes para el BPA en materiales en contacto con alimentos derivados de la ingesta diaria tolerable temporal que fue establecida por la EFSA en el año 2015.

Se estableció que la migración a la superficie o al interior de los alimentos de Bisfenol A, procedente de barnices o revestimientos aplicados a materiales u objetos no deberá superar el límite de migración específica de 0,05 mg de BPA por kg de alimento

4.2.1.3. Otros países de UE

Dinamarca: En marzo de 2010, el gobierno danés aprobó una prohibición provisional de BPA en materiales en contacto con alimentos para niños de 0 a 3 años de edad, que entró en vigor el 1 de julio de 2010.

Esta decisión se basó en una nueva evaluación de DTU Food y el principio de precaución.

Francia: En marzo de 2010, el gobierno francés prohibió preliminarmente la producción, la importación, exportación y comercialización de BPA en biberones para lactantes con base en las opiniones de AFFSA e INSERIM, ambos publicados en 2010. En 2011, los franceses mediante la Asamblea Nacional extendió la prohibición de los biberones para bebés a todos los materiales de contacto con alimentos en 2014. Además, planearon la prohibición de todos los materiales de empaque que contienen BPA y están dirigidos a niños de 0 a 3 años, así como la inclusión de etiquetas de advertencia en cualquier material de embalaje que contenga BPA para niños menores de 3 años y mujeres embarazadas.

Como reacción a la prohibición francesa del BPA a todos los materiales en contacto con alimentos en 2014, seis países de la UE y Estados miembros (Italia, República Checa, Países Bajos, Eslovenia, Reino Unido y España) se opusieron a esta medida en 2012, porque violaría las reglas de libre comercio del UE.

Noruega: En Noruega, el BPA está regulado para su uso en cosméticos y se establece un límite de migración para materiales en contacto con alimentos, pero no existe

ninguna regulación de producto para BPA. El gobierno noruego planea la prohibición de BPA en productos de consumo en más de 0.0025 por ciento de peso.

Suecia: En 2012, el gobierno sueco prohibió el uso de BPA en recubrimientos protectores alimentos y en materiales de embalaje para niños de 0 a 3 años, según un informe de la Agencia de Productos Químicos (KEMI) y la Agencia Sueca de Alimentos. Esta prohibición afectó principalmente a tapas de biberones para bebés.

4.2.2. Legislación del BPA en USA

Los usos de todas las sustancias que migran de los envases a los alimentos, incluido el BPA, están sujetos a la aprobación previa a la comercialización por parte de la FDA como aditivos alimentarios indirectos o sustancias en contacto con los alimentos. La FDA puede realizar cambios normativos en función de la nueva información de uso o seguridad. Las aprobaciones originales para BPA se emitieron bajo las regulaciones de aditivos alimentarios de la FDA y datan de la década de 1960.

En 2008, la FDA publicó un documento titulado: Evaluación preliminar del bisfenol A para su uso en aplicaciones de contacto con alimentos.⁶⁶ Este borrador de evaluación fue revisado por un Subcomité de la Junta Científica de la FDA, que publicó su informe a fines de octubre de 2008 ⁶⁷. También en 2008, el Centro del Programa Nacional de Toxicología para la Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana, parte de los Institutos Nacionales de Salud, publicó la Monografía sobre los efectos potenciales del bisfenol A en la reproducción y el desarrollo del ser humano.

Para 2009, la FDA publicó reevaluaciones de los estudios citados en la Monografía de NTP, además de otros estudios relevantes que estuvieron disponibles después de la publicación de la Monografía. Se evaluó la relevancia de los estudios para la evaluación reglamentaria de peligros y / o riesgos. Además del proceso de revisión de la FDA, el científico jefe interino de la FDA pidió a cinco científicos expertos de todo el gobierno federal que proporcionaran una revisión científica independiente de estos documentos en el otoño de 2009. Los resultados de las evaluaciones independientes se publicaron en abril de 2010, tal como lo hizo la FDA.

El informe de la CFSAN y otra información pertinente estuvo disponible para comentarios públicos. Aunque las reevaluaciones indicaron la necesidad de evaluar más a fondo una serie de criterios de valoración o resultados biológicos, los análisis no recomendaron ningún ajuste a los niveles de BPA informados en los alimentos en ese momento.

Desde entonces, la FDA ha continuado revisando estudios adicionales a medida que estuvieron disponibles, incluidos aquellos que abordan los posibles efectos de dosis bajas.

En el otoño de 2014, los expertos de la FDA de toda la agencia, especializados en toxicología, química analítica, endocrinología, epidemiología y otros campos, completaron una revisión de cuatro años de más de 300 estudios científicos. La revisión de la FDA no ha encontrado ninguna información en los estudios evaluados que impulse una revisión de la evaluación de seguridad de la FDA del BPA en el envasado de alimentos en ese momento.

4.2.2.1. Regulaciones sobre aditivos alimentarios

La FDA ha enmendado sus regulaciones para dejar de prever el uso de resinas de policarbonato a base de BPA en biberones y vasitos para bebés. En julio de 2012, la FDA tomó esta medida en respuesta a una petición de aditivos alimentarios presentada por el American Chemistry Council (ACC). La petición del ACC demostró, a partir de la información disponible públicamente y la información recopilada de fuentes de la industria, que dejó de usar resinas de policarbonato en biberones y vasitos para bebés.

La FDA enmendó sus regulaciones para dejar de permitir el uso de resinas epoxi a base de BPA como revestimientos en los envases de fórmulas infantiles. En julio de 2013, la FDA tomó esta medida en respuesta a una petición de aditivos alimentarios presentada por el congresista Edward Markey de Massachusetts. Esta petición demostró, a partir de información disponible públicamente e información recopilada de fuentes de la industria, que se había abandonado el uso de resinas epoxi a base de BPA como recubrimientos en envases para fórmulas infantiles.

La modificación de la normativa de aditivos alimentarios se basó en el desuso y no en la falta de seguridad de la sustancia, por lo que la modificación se basó en el hecho de que la autorización reglamentaria ya no es necesaria para el uso específico del aditivo alimentario porque ese uso ha sido abandonado total y permanentemente.

4.2.2.2. Contexto actual de la FDA

La FDA continúa revisando la información y los estudios disponibles sobre el BPA. La FDA actualizará su evaluación de BPA y tomará medidas adicionales si se justifica. Según las constantes revisiones de seguridad de la FDA en cuanto a la evidencia científica, la actual información que maneja sigue respaldando la seguridad del BPA

La FDA también continuará consultando con otras agencias expertas en el gobierno federal, incluidos los Institutos Nacionales de Salud (y el Programa Nacional de Toxicología), la Agencia de Protección Ambiental, la Comisión de Seguridad de Productos del Consumidor y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

La FDA continuará participando en las discusiones con entidades internacionales reguladoras y de salud pública que también están comprometidas con la evaluación de la seguridad del BPA.

Por ejemplo, la FDA ha participado con Health Canadá en el fomento de los esfuerzos de la industria para perfeccionar sus métodos de fabricación para la producción de revestimientos de latas de fórmula infantil para minimizar la migración de BPA a la fórmula.

4.2.3. Legislación del BPA en Canadá

Canadá fue el primer país del mundo que prohibió el uso de BPA en biberones y el primer país que clasificó al BPA como peligroso para la salud humana.

Canadá identificó al BPA como una sustancia de alta prioridad para la evaluación de riesgo para la salud en 2006 y en octubre de 2008 Canadá publicó su informe final de evaluación de detección sobre BPA.

En marzo de 2010, Canadá prohibió el BPA en los biberones y prohibió la publicidad, venta e importación de estos productos.

En septiembre de 2010, el gobierno canadiense incluyó al BPA como sustancia tóxica.

4.2.4. Legislación de BPA en Colombia

El Ministerio de Salud y Protección Social mediante Resolución 5109 de fecha 29 de diciembre de 2005 definió “Envase” como recipiente que contiene alimentos para su entrega como un producto único, que los cubre total o parcialmente, y que incluye la tapa, los embalajes y envolturas.”

La función esencial del envase es la de contener el producto y mantener la calidad del mismo. Sin embargo, hay una característica muy importante y que se debe exigir a todos los envases, y es que no se produzcan interacciones con su contenido.

El envasado se utiliza para varios propósitos:

- Contener los productos, definiendo la cantidad que el consumidor compra
- Proteger los productos de la contaminación, de daños por parte del medio ambiente y de robo.
- Facilitar el transporte y almacenamiento de productos.

Conforme con la Legislación colombiana, la Ley 9 de 1979, que establece las Medidas Sanitarias en alimentos en su Título V, en el tema de alimentos, específicamente lo relacionado con envases, en su artículo 267, en el cual indica que los envases, empaques, o envolturas que se utilicen alimentos o bebidas deberán cumplir con las reglamentaciones que para tal efecto expida el Ministerio de Salud.

A la fecha, el Ministerio de Salud y Protección Social, en base a la Legislación sobre el establecimiento de Medidas Sanitaria del Ministerio de Salud y Protección Social, para la protección de la salud humana y la prevención de prácticas que puedan inducir error a los consumidores expidió la Resolución 683 del 28 de marzo de 2012, en la cual se establece el Reglamento técnico, en el que se indican los requisitos que deben cumplir los materiales objetos, envases y equipamientos destinados a entrar en contacto con alimentos y bebidas para consumo humano.

Igualmente en esta Resolución clasifica los grupos de materiales, objetos y envases que entran en contacto con alimentos y bebidas, entre los cuales se encuentra los materiales plásticos, incluidos sus aditivos, objeto de este plan.

En la Resolución 683 del 28 de marzo de 2012, se define Migración como la Transferencia de componentes desde el material en contacto con los alimentos o bebidas hacia dichos productos, debido a fenómenos Físico químicos.

Asimismo señala dos tipos de migración:

- Migración total o global: Cantidad de componentes transferidas desde los materiales en contacto con los alimentos, bebidas o sus simulantes hacia ellos, en las condiciones habituales de elaboración, almacenamiento y uso, o en las condiciones equivalentes de ensayo.
- Migración específica: Cantidad de un componente en particular de interés toxicológico, transferido desde los materiales en contacto con los alimentos, bebidas o sus simulantes hacia ellos, en las condiciones habituales de elaboración, almacenamiento y uso o en las condiciones equivalentes de ensayo.

En los últimos tiempos, se ha incrementado el uso del plástico utilizado en el empaque; no obstante, al igual que los convencionales, los materiales plásticos pueden migrar hacia los alimentos y generar un impacto negativo en la calidad e inocuidad de los alimentos.

La INVIMA, dentro del ámbito de sus competencias se encarga de desarrollar programas orientados a la inocuidad en alimentos y bebidas.

Entre estos programas se consideró de gran importancia establecer una línea base sobre migración de sustancias químicas de envases (MOEs) que se encuentran en contacto con alimentos y bebidas durante el almacenamiento y comercialización de estos, el cual permitirá en un futuro y con la legislación sanitaria vigente ejercer controles para garantizar la calidad e inocuidad de los establecimientos que importen, produzcan o usen envases para contener alimentos o bebidas.

Con el fin de proteger al consumidor de estos riesgos, la Legislación Colombiana en materia de migración de sustancias químicas de envases que entran en contacto con alimentos y bebidas alcanzó un gran avance en los últimos años, dictando las

normativas sanitarias pertinentes como es el caso de la Resolución 683 del 28 de marzo de 2012 y Resolución 4143 de 2012 del Ministerio de Salud y Protección Social “Por la cual se expide el reglamento técnico sobre los requisitos sanitarios deben cumplir los materiales, objetos, envases y equipamientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y bebidas para consumo humano” y “el reglamento técnico sobre los requisitos sanitarios que deben cumplir los materiales, objetos, envases y equipamientos plásticos y elastoméricos y sus aditivos, destinados a entrar en contacto con alimentos y bebidas para consumo humano en el territorio nacional”.

4.2.4.1. NTP

El NTP (Programa Nacional de Toxicología) es un programa interinstitucional que se estableció en 1978 por la Secretaría de Salud, Educación y Bienestar, que hoy se conoce como el Departamento de Salud y Servicios Humanos y evalúa a los agentes de interés para la salud pública. El núcleo del NTP consta de tres agencias: el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental (NIEHS) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) de los Centros para las Enfermedades Control y Prevención (CDC) y el Centro Nacional de Investigación Toxicológica (NCTR) de la FDA.

En 2011, se creó la Oficina de Evaluación y Traducción de la Salud de NTP (OHAT). Sirve como recurso de salud ambiental para diversas agencias y para el público, realiza evaluaciones para la valoración de la evidencia de efectos nocivos de sustancias ambientales, que se publican como Monografía de NTP.

También proporciona opiniones. Anteriormente, esas evaluaciones eran realizadas por el Centro NTP para la Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana (NTP-CERHR) de 1998 a 2010.

En septiembre de 2008, el NTP publicó su informe final sobre BPA que proporciona la opinión del NTP sobre el BPA y sus posibles efectos nocivos sobre la reproducción y el desarrollo del ser humano.

El NTP concluyó que existen algunas preocupaciones sobre la exposición humana actual al BPA por los efectos sobre el cerebro, el comportamiento y la glándula prostática en fetos, lactantes y niños, una pequeña preocupación por los efectos del BPA en la glándula mamaria a una edad más temprana en las mujeres y mínima

preocupación por los trabajadores que están expuestos a niveles más altos de BPA. El NTP tiene poca preocupación sobre la mortalidad fetal o neonatal, defectos de nacimiento o peso reducido al nacer así como el crecimiento en la descendencia de mujeres embarazadas, que están expuestas al BPA, y que considera que la exposición al BPA causa efectos sobre la reproducción en adultos no expuestos ocupacionalmente.

4.2.4.2. EPA

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (U.S. EPA) se estableció en 1970. Su objetivo es la protección de la salud humana y el medio ambiente.

En su "Plan de acción de bisfenol A", la EPA de EE. UU revisó el BPA y consideró sus posibles efectos sobre la reproducción y el desarrollo mostrados en estudios con animales, sus débiles resultados estrogénicos y las incertidumbres sobre los efectos de dosis bajas, le generó preguntas sobre si existe impacto potencial del BPA en la salud humana y el medio ambiente. Por lo tanto, la EPA de EE. UU tuvo la intención de reconsiderar la reglamentación bajo la Ley de Control de Sustancias Tóxicas (TSCA).

4.2.4.3. WHO y FAO

En los últimos años se ha publicado un gran número de estudios en animales sobre la toxicidad y la actividad endocrina del BPA. Algunos de ellos se realizaron de conformidad con las directrices de la OCDE y muchos otros no. Debido a las discrepancias en los resultados de esos estudios, existe una controversia sobre el BPA y su seguridad para la salud humana.

Así, en 2010, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebraron una reunión de expertos para revisar los aspectos toxicológicos y de salud del BPA con más de 30 expertos apoyados por la EFSA, Health Canadá, NIEHS y la FDA.

La reunión de expertos de la OMS / FAO concluyó que para muchos criterios de valoración estimados en varios estudios no hay ningún problema de salud porque los puntos de partida son más altos que la exposición de los seres humanos al BPA.

Los efectos sobre el desarrollo y la reproducción solo se mostraron a dosis altas de BPA. Sin embargo, en algunos estudios mostraron correlaciones entre los niveles más

bajos de BPA y el desarrollo neurológico, los cambios en las glándulas mamarias y la próstata en ratas y los parámetros de los espermatozoides.

Además, la Reunión de Expertos OMS / FAO concluyó que es difícil interpretar estos hallazgos, teniendo en cuenta todos los datos cinéticos disponibles y la comprensión de la actividad estrogénica clásica. Sin embargo, nuevos estudios indican que el BPA también puede actuar a través de otros mecanismos. Existe una considerable incertidumbre con respecto a la validez y relevancia de estas observaciones. Si bien sería prematuro concluir que estas evaluaciones proporcionan una estimación realista del riesgo para la salud humana, dado las incertidumbres, estos hallazgos deberían impulsar la dirección de la investigación futura con el objetivo de reducir esta incertidumbre.

4.2.4.4. Environment Canadá y Health Canadá

Environment Canadá y Health Canadá son departamentos del Gobierno de Canadá.

En 2006, el BPA fue identificado como una sustancia de alta prioridad para la evaluación de riesgos para la salud humana por el gobierno canadiense.

En 2008, Health Canadá y Environment Canadá publicaron su enfoque de gestión de riesgos para el BPA e indicaron que se necesitaban acciones porque el BPA se considera como una sustancia que puede estar ingresando al medio ambiente en una cantidad o concentración o en condiciones que constituyen o pueden constituir un peligro en Canadá para la vida o la salud humana.

Establecieron una nueva IDT provisional de 25 $\mu\text{g} / \text{kg pc} / \text{d}$ de BPA en los alimentos.

En 2010, se prohibió el uso de BPA en biberones y se enumeró como una sustancia tóxica. Por lo tanto, Canadá fue el primer país que clasificó BPA como peligroso para la salud humana.

4.2.4.5. ANSES

La Agencia Francesa de Seguridad y Salud Alimentaria, Ambiental y Ocupacional (ANSES) fue fundada en 2010 tras la fusión de la Agencia Francesa de Medio Ambiente y Seguridad en Salud Ocupacional (AFSSET) y la Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria (AFSSA), que han sido dos agencias de salud en Francia.

En 2009, AFSSA publicó su opinión sobre BPA e informó que la determinación de la importancia de las señales de advertencia observadas en varios estudios sobre los efectos de bajas dosis de BPA es deben debatirse sobre un aumento del factor de seguridad del TDI.

4.2.4.6. Alemania (BfR)

El Instituto Federal de Evaluación de Riesgos (BfR) es parte del Ministerio Federal Alemán de Alimentación, Agricultura y Protección del Consumidor y es independiente con respecto a su investigación y evaluaciones.

Las tareas de BfR son la detección y evaluación de nuevos riesgos para la salud humana, elaborando recomendaciones sobre reducción de riesgos y comunicación.

Los resultados de su trabajo son la base para el asesoramiento científico a los ministerios federales y otras agencias.

En 2008, BfR publicó un dictamen sobre BPA y señaló que la investigación de la toxicidad del BPA es adecuada. El BPA tiene una toxicidad aguda baja y no hay evidencia de efectos cancerígenos. Sin embargo, el BPA tiene efectos estrogénicos débiles y es un disruptor endocrino.

Sin embargo, en el cuerpo humano, el BPA se metaboliza de forma rápida, mientras que en los roedores el metabolismo del BPA se produce lentamente y se han demostrado efectos hormonales en estudios con animales.

El BfR apoyó las evaluaciones de la EFSA.

4.2.4.7. Alemania (UBA)

La Agencia Federal Alemana del Medio Ambiente (UBA) fue fundada en 1974. Las tareas clave son el apoyo científico al gobierno federal, la implementación de leyes ambientales y la información pública sobre la protección del medio ambiente.

La UBA alemana publicó un documento de antecedentes sobre BPA de acuerdo a los estudios existentes.

En cuanto a los efectos y la exposición al BPA, se aconseja un posible riesgo para la salud humana. Algunos aspectos de la evaluación de riesgos muestran lagunas en el conocimiento e incertidumbres en el momento actual.

La UBA alemana consideró disposiciones cautelares para la reducción de la exposición al BPA para grupos de población vulnerables. Los datos disponibles de estudios publicados en reconocidas revistas deben considerarse de manera adecuada. La UBA alemana señaló que es importante actuar con precaución y restringir el uso de productos particulares, especialmente materiales en contacto con alimentos. Además, debido a la información disponible sobre BPA en el medio ambiente no es posible realizar una evaluación final de los riesgos medioambientales del BPA

4.3. Revisión de la regulación nacional del Bisfenol A

4.3.1. Autoridades reguladoras nacionales de productos plásticos de uso alimentario

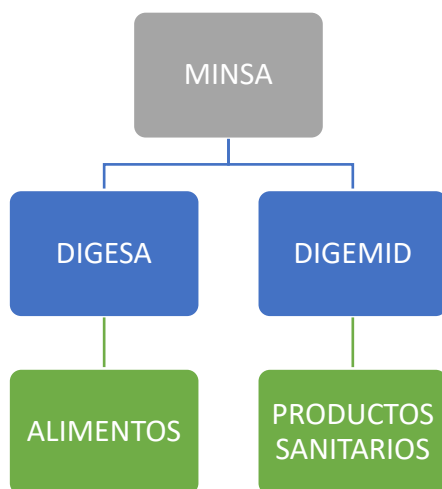


Figura 04. Principales organismos que regulan plásticos alimentarios

Revise las páginas web de los principales organismos que regulan los productos asociados a la exposición de Bisfenol A, los resultados se plasman en la tabla 4.

Tabla 4. Regulación Nacional del BPA

ORGANISMO	PRODUCTOS REGULADOS	POBLACIÓN AFECTADA	PROYECTO DE NORMA	FECHA DE PUBLICACIÓN
DIGESA	1. Envases para alimentos 2. Alimentos	Lactantes y niños pequeños	R.M. N° 712-2021-MINSA que establece el Proyecto de Norma Sanitaria que regula el uso del Bisfenol A (BPA) en los barnices y revestimientos empleados en envases para alimentos destinados a lactantes y niños pequeños.	03/06/2021
DIGEMID	Productos Sanitarios	-	D.S. 016-2011-SA y modificatorias	27/07/2011
	Productos Sanitarios: Artículos para bebés	Lactantes y niños pequeños	R.M. N° 739-2019-MINSA que establece el Proyecto de Reglamento para el Registro Sanitario de Productos Sanitarios: Artículos para Bebés.	12/08/2019

4.3.1.1 Regulación establecida por DIGESA

Mediante R.M. N°712-2021-MINSA, se dispone que la oficina de transparencia y Anticorrupción de la Secretaría General realice la publicación del proyecto de Norma Sanitaria que regula el uso de Bisfenol A en los barnices y revestimientos empleados en envases para alimentos destinados lactantes y niños pequeños.

El proyecto de la normativa, aún se encuentra en proceso de aprobación; sin embargo lo que contempla su marco normativo respecto al bisfenol A se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Disposiciones del Proyecto de Normativa que regula el uso del Bisfenol A (BPA) en los barnices y revestimientos empleados en envases para alimentos destinados a lactantes niños pequeños

1. <i>Ámbito de aplicación</i>	<p>1.1. Proveedores que elaboran e importan envases para alimentos destinados a lactantes y niños pequeños.</p> <p>1.2. Fabricantes o importadores de alimentos elaborados destinados a lactantes y niños pequeños</p>
2. <i>Disposiciones Específicas</i>	<p>2.1. Los envases o materiales de los envases que entran en contacto con los alimentos destinados a los lactantes y niños pequeños; preparados complementarios o de continuación, alimentos elaborados a base de cereales o bebidas a base de leche y productos similares destinados específicamente a niños pequeños no deben contener barnices o revestimientos que contengan bisfenol A (BPA)</p> <p>2.2. LA documentación correspondiente al envase o material del envase incluyen, fichas técnicas del fabricante, informes de ensayo, certificados o informes de evaluación de la conformidad, análisis o documentos similares, que demuestren el cumplimiento de lo establecido en el punto 2.1.</p> <p>2.3. La documentación que sustente el cumplimiento de lo establecido en el punto 2.1, debe estar disponible para la Autoridad Sanitaria o la Autoridad de Salud, en todas las etapas de fabricación y en la importación de los alimentos y envases para alimentos destinados a los lactantes y niños pequeños y cuando esta lo solicite.</p>
3. Vigilancia y Control Sanitario	<p>3.1. El cumplimiento de lo establecido en la Norma Sanitaria será verificado en las acciones de vigilancia y control sanitario, que realiza la Autoridad Nacional de Salud en las fábricas, en el comercio o puntos de ingresos al país, a fin de comprobar que los envases que entran en contacto con alimentos destinados a los lactantes y niños pequeños no presentan barnices o revestimientos que contengan Bisfenol A (BPA).</p> <p>3.2. Las medidas de seguridad, así como las sanciones al incumplimiento de lo dispuesto se sujetan a lo dispuesto en el Reglamento sobre Vigilancia y Control de Alimentos y Bebidas aprobado por D.S. 007-98-SA y sus modificatorias, y son aplicadas por la Autoridad Nacional de Salud que realiza la vigilancia y el control.</p>
4. Responsabilidades	<p>4.1. Nacional: A cargo de DIGESA, quien es responsable de la difusión hasta el nivel regional de la normativa, así como su implementación y brindar asistencia técnica a las DIRESAS o GERESAS, así como de la vigilancia y control sanitario.</p> <p>4.2. Regional: A cargo de las DIRESAS o GERESAS, así como las DIRIS son responsables de la difusión e implementación de la presente normativa, así como vigilancia y el control sanitario en el ámbito de su competencia.</p>

4.3.1.2. Regulación establecida por DIGEMID

A la fecha, no existe regulación específica autorizada para la inscripción y reinscripción de productos sanitarios: artículos para bebés.

El actual D.S. 016-2011-MINSA y modificatorias, establece en el Artículo N°02 los productos y dispositivos regulados de la siguiente manera:

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS: Medicamentos, Medicamentos Herbarios, Productos dietéticos y edulcorantes, productos biológicos y productos galénicos.

DISPOSITIVOS MÉDICOS: De bajo riesgo, De moderado riesgo, De alto riesgo, Críticos en materia de riesgo.

PRODUCTOS SANITARIOS: Productos cosméticos, artículos sanitarios y artículos de limpieza doméstica.

De lo antes expuesto, podemos verificar que no se mencionan de forma específica a los artículos para bebés, por lo cual, la entidad regulatoria tomó la iniciativa de reglamentar dichos productos que son destinados a una publicación vulnerable mediante R.M. N° 739-2019-MINSA que establece el Proyecto de Reglamento para el Registro Sanitario de Productos Sanitarios: Artículos para Bebés.

Asimismo, podemos evidenciar en el “Listado de productos que no están sujetos a otorgamiento de Registro Sanitario emitido por la Dirección de Autorizaciones Sanitarias de DIGEMID - Anexo 1”⁶⁴ de 2015, que la Vajillas para comida de bebés, tales como los tomatodos, tetinas, vasos sin tetinas, platos y tazones no se encuentran sujetos a otorgamiento de registro sanitario.

A la fecha, al revisar la página web de DIGEMID, encontré el actual formato para la inscripción y reinscripción en el Registro Sanitario de Productos Sanitarios para Bebés.⁶³

En dicho formato, se verifica que se incluyen a los siguientes productos:

Tabla 6. Artículos para bebés regulados por DIGEMID

Artículos para bebés destinados a la alimentación	Artículos para bebés destinados para el entretenimiento y desarrollo de la dentición del bebe
<ul style="list-style-type: none">- Biberón- Bolsas de alimento- Taza para la alimentación líquida- Tetina	<ul style="list-style-type: none">- Chupón (chupete o paleta)- Mordedor

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El BPA es una sustancia que se produce en grandes cantidades y se utiliza para diversos fines. El químico es intensamente investigado y discutido.

En las últimas décadas, se han realizado muchos estudios con el fin de investigar los efectos del BPA en la salud humana.

Varios estudios han demostrado efectos estrogénicos, efectos sobre la reproducción y el desarrollo, así como otros efectos sobre la salud, incluso en dosis bajas.

La evidencia sobre el riesgo para la salud que conlleva la exposición al Bisfenol A es clara y data desde hace una década; principalmente se evidenció que el incremento de las concentraciones de BPA pueden producir peor calidad del semen³⁶, constituye una fuente de alteración de la salud cardiovascular, en particular la hipertensión³⁵, podrían tener efectos profundos en el desarrollo de los senos y el riesgo de cáncer² e influyen en desarrollo de cánceres y en la determinación de su respuesta a la terapia citotóxica¹⁹.

De otro lado, dentro de las investigaciones analizadas en la revisión sistemática del presente trabajo se destaca que la exposición prenatal de BPA se asoció negativamente con el rendimiento del desarrollo neurológico de los niños pequeños³⁸, otro estudio detectó residuos de BPA en la leche y los productos lácteos³²; lo que genera preocupación en la salud de una población vulnerable como los lactantes y niños pequeños.

Aquí también resulta relevante evaluar la exposición de gestantes al Bisfenol A.

Es importante mencionar la migración del Bisfenol A en alimentos desde envases de plástico de uso alimentario, entre ellos Rudel Ra y colaboradores en su estudio concluyeron que las exposiciones al BPA y DEHP se redujeron sustancialmente cuando las dietas de los participantes se restringieron a alimentos con envases limitados¹; Santillana MI y colaboradores sin embargo encontraron que los resultados de migración obtenidos en su estudio cumplieron con la normativa de la Unión Europea³².

Sin embargo, existe mucha controversia respecto a los daños causados por la exposición a BPA; mientras los investigadores siguen realizando estudios en busca de los reales peligros que representa la exposición al BPA, algunas entidades reguladoras como la FDA, la UE y algunos stakeholders afirman que la dosis de exposición a BPA no son capaces de repercutir en la salud del ser humano.

En este punto es importante destacar el rol de la industria que al conocer sobre los diversos estudios en relación a la presunción de daño a la salud por exposición al BPA tiene la oportunidad de ofrecer alternativas más seguras para la población; tal es el caso de los biberones de PC los cuales en la actualidad se encuentran prohibidos en la mayoría de países y han sido reemplazados por biberones de PP libres de BPA.

Con respecto a la regulación internacional sobre el Bisfenol A, según los resultados de este trabajo, la mayoría de países ha regulado el uso de Bisfenol A en biberones de policarbonato; Francia sin embargo ha tenido una posición radical prohibiendo cualquier envase que contenga BPA.

Los países de la Comunidad Europea autorizan el uso de BPA en materiales destinados a entrar en contacto con los alimentos de conformidad con el Reglamento (UE) 10/2011 sobre materiales y objetos plásticos; asimismo en 2018, la comunidad europea estableció límites más estrictos para el Bisfenol A en materiales en contacto con alimentos, incluyendo rangos de ingesta diaria tolerable temporal, la cual fue establecida por la EFSA en 2015.

Asimismo, en la UE el BPA está regulado por varias directivas y reglamentos. Según REACH, una sustancia que es un monómero y se utiliza para la producción de polímeros es, por definición, un intermedio. Los polímeros están exentos de registro REACH, solo deben registrarse los monómeros de un polímero. Para intermedios, existen requisitos de registros específicos.

El BPA es un monómero utilizado para la producción de polímeros; debido a que los monómeros se definen como intermedios, el BPA tiene que cumplir con requisitos reducidos dentro del proceso de registro REACH.

Contrariamente, la FDA ha concluido que la exposición de BPA en alimentos no causa daños en seres humanos en concordancia a sus propias investigaciones.

En Sudamérica, encontramos que Colombia posee un plan de control y vigilancia de migración de sustancias químicas en envases que están en contacto con alimentos y bebidas, lo que consideramos una medida importante para el control de la migración de BPA.

Finalmente, la regulación nacional respecto a Bisfenol A ha dado un paso hacia adelante con la publicación del R.M. N° 712-2021-MINSA emitida el 03 de Junio de 2021 que dispone la publicación del Proyecto de Norma Sanitaria que regula el uso del Bisfenol (A) BPA en los barnices y revestimientos empleados en envases para alimentos destinados a lactantes y niños pequeños, aunque a la fecha se encuentra en proceso de aprobación, genera un impacto positivo en beneficio de la salud de la población infantil que constituye un grupo vulnerable; sin embargo notamos que esta regulación es radical frente a la posición de la EFSA, puesto que no establece un límite de migración de BPA por kg de alimento sino más bien prohíbe el contenido total de BPA.

De otro lado, encontramos la regulación de productos sanitarios: artículos para bebés, que hasta la actualidad son regulados bajo el D.S. 016-2011 y sus modificatorias, encontrándose en camino la aprobación del proyecto Reglamento para el Registro Sanitario de Productos Sanitarios: Artículos para Bebés, que incorporan a su regulación las tazas para alimentación líquida y bolsas de alimento; con esta medida estarían cubiertos todos los envases de uso alimentario utilizados en lactantes y niños pequeños que anteriormente no se encontraba bien establecido sin embargo resultaría importante que estas normativas se aprueben a la brevedad.

Por último destacamos de la regulación nacional e internacional que aún no se aborda las medidas necesarias para resguardar la salud de la madre gestante y su futuro hijo, ya que actualmente respiramos plástico y consideramos que esta población es, al igual que los lactantes y niños menores, una población vulnerable.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

Después de revisar los diversos estudios sobre los riesgos que representa el Bisfenol A para la salud, consideramos que la exposición a este disruptor endocrino representa un riesgo potencial para salud de la población por no ser considerada una sustancia segura.

Las actuales regulaciones nacionales e internacionales respecto al Bisfenol A deberían trabajar en establecer medidas de protección para toda la población, si bien a la fecha han adoptado medidas que disminuyen el riesgo en la población de lactantes y niños pequeños, no han establecido pautas para proteger otras poblaciones de potencial riesgo ante la exposición del BPA.

En cuanto a la normativa peruana podemos concluir que en comparación a la regulación internacional, ha tenido un gran avance al implementar proyectos de normativa que buscan regular el consumo de Bisfenol A en lactantes y niños pequeños, sin embargo a la fecha no se encuentra aún aprobados, por lo que correspondería a la Autoridad Nacional de Salud mediante los organismos correspondientes, cumplir con los plazos establecidos para la entrada en vigencia de los mencionados documentos legislativos en favor de la salud de la población infantil.

CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect.* [Internet] 2011. [consultado 2021 Oct 28]; 119(7):914-20. Disponible en: DOI: 10.1289/ehp.1003170.
2. Wazir U, Mokbel K. Bisphenol A: A Concise Review of Literature and a Discussion of Health and Regulatory Implications. *In Vivo* [Internet] 2019. [consultado 2021 Oct 28]; 33-(5):1421-1423. Disponible en: DOI: 10.21873/invivo.11619.
3. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Alerta DIGEMID N° 29-2012: Cancelación de los Registros Sanitarios de Biberones Fabricados Con Policarbonato. 2012. Lima, Perú.
4. Acosta B.C, Huamán B.R. Determinación de Bisfenol A en tomatodo de plástico comercializados en la ciudad de Lima. [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2017. Recuperado a partir de: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1857>
5. Juan-García, A.; Gallego, C.; Font, G. Toxicidad del Bisfenol A: Revisión *Revista de Toxicología*, vol. 32, núm. 2, 2015, p. 144-160.
6. Sarria, A., Gallo, J., Perez, E. Bisphenol-A: A contaminant present in plastic containers. *Revista ITTPA*, 2019. 01(01), 35-41.
7. EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal* 2015; 13(1):3978.
8. Eddo J. Hoekstra & Catherine Simoneau. Release of Bisphenol A from Polycarbonate—A Review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [Internet] 2013. [consultado 2021 Oct 28]; 53:4, 386-402. Disponible en: DOI: 10.1080/10408398.2010.536919
9. Wazir U, Mokbel K. Bisphenol A: A Concise Review of Literature and a Discussion of Health and Regulatory Implications. *In Vivo.* [Internet] 2019.

- [consultado 2021 Oct 28]; 33(5):1421-1423. Disponible en: DOI: 10.21873/invivo.11619
10. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Oficio N° 5055-2017-DIGEMID-DDMP-UFDM/MINSA. 2017. Lima, Perú.
 11. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, Nadal A. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect.* [Internet] 2010; [consultado 2021 Oct 28] 118(9):1243-50. Disponible en: DOI: 10.1289/ehp.1001993.
 12. Vom Saal FS, Hughes C. Bisfenol A: vom Saal y Hughes responden. *Perspectiva de salud ambiental.* [Internet] 2006; [consultado 2021 Oct 28] 114 (1): A16–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1332691/pdf/ehp0114-a0016b.pdf>
 13. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* [Internet] 2009; [consultado 2021 Oct 28] 75-95. Disponible en: DOI: 10.1210/er.2008-0021.
 14. EFSA Journal 2016. EFSA Scientific Committee, 2016. Draft update of the guidance of the Scientific Committee on the use of the benchmark dose approach in risk assessment.
 15. J.M. Braun, A.E. Kalkbrenner, A.M. Calafat, K. Yolton, X. Ye, K.N. Dietric, et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children *Pediatrics*, 128 (5) [Internet] 2011, [consultado 2021 Oct 28] pp. 873-882. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208956/>
 16. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* [Internet] 2012 Jun, [consultado 2021 Oct 28]; 33(3):378-455. Disponible en: DOI: 10.1210/er.2011-1050.
 17. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG & Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration.

- Chemical research in toxicology. . [Internet] 2002, [consultado 2021 Oct 28]; 15:1281-1287. Disponible en: DOI: 10.1021/tx025548t
18. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, Maghuin-Rogister G, Pironnet AM, Pussemier L, Scippo ML & Covaci A. A review of dietary and nondietary exposure to bisphenol-A. Food and chemical toxicology, [Internet] 2012, [consultado 2021 Oct 28]; 50:3725-3740. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059>
 19. Hafezi SA, Abdel-Rahman WM. The Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Exerts a Wide Range of Effects in Carcinogenesis and Response to Therapy. Curr Mol Pharmacol. [Internet] 2019; [consultado 2021 Oct 28]; 12(3):230-238. Disponible en DOI: 10.2174/1874467212666190306164507.
 20. Lombó M, Getino-Álvarez L, Depincé A, Labbé C, Herráez MP. Embryonic Exposure to Bisphenol A Impairs Primordial Germ Cell Migration without Jeopardizing Male Breeding Capacity. Biomolecules. [Internet] 2019 Jul; [consultado 2021 Oct 28]; 25; 9(8):307. Disponible en DOI: 10.3390/biom9080307.
 21. Ling W, Endo T, Kubo K, Nakajima K, Kakeyama M, Tohyama C. In Utero Bisphenol A Exposure Induces Abnormal Neuronal Migration in the Cerebral Cortex of Mice. Front Endocrinol (Lausanne). [Internet] 2016 Feb; [consultado 2021 Oct 28]; 1; 7:7. Disponible en DOI: 10.3389/fendo.2016.00007.
 22. Kubwabo C, Kosarac I, Stewart B, Gauthier BR, Lalonde K, Lalonde PJ. Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. [Internet] 2009 Jun; [consultado 2021 Oct 28]; 26(6):928-37. Disponible en DOI: 10.1080/02652030802706725.
 23. Santillana MI, Ruiz E, Nieto MT, Bustos J, Maia J, Sendón R, Sánchez JJ. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles purchased in the Spanish market by liquid chromatography and fluorescence detection. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. [Internet] 2011 Nov; [consultado 2021 Oct 28]; 28(11):1610-8. Disponible en DOI: 10.1080/19440049.2011.589036.
 24. Nomiri S, Hoshyar R, Ambrosino C, Tyler CR, Mansouri B. A mini review of bisphenol A (BPA) effects on cancer-related cellular signaling pathways.

- Environ Sci Pollut Res Int. [Internet] 2019 Mar; [consultado 2021 Oct 28]; 26(9):8459-8467. Disponible en DOI: 10.1007/s11356-019-04228-9.
25. Guart A, Bono-Blay F, Borrell A, Lacorte S. Migration of plasticizers phthalates, bisphenol A and alkylphenols from plastic containers and evaluation of risk. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. [Internet] 2011 May; [consultado 2021 Oct 28]; 28(5):676-85. Disponible en DOI: 10.1080/19440049.2011.555845.
 26. Siracusa JS, Yin L, Measel E, Liang S, Yu X. Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. Reprod Toxicol. [Internet] 2018 Aug; [consultado 2021 Oct 28]; 79:96-123. Disponible en DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.06.005.
 27. Pelch K, Wignall JA, Goldstone AE, Ross PK, Blain RB, Shapiro AJ, Holmgren SD, Hsieh JH, Svoboda D, Auerbach SS, Parham FM, Masten SA, Walker V, Rooney A, Thayer KA. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. Toxicology. [Internet] 2019 Aug [consultado 2021 Oct 28]; 1; 424:152235. Disponible en DOI: 10.1016/j.tox.2019.06.006.
 28. Wang Q, Bai J, Ning B, Fan L, Sun T, Fang Y, Wu J, Li S, Duan C, Zhang Y, Liang J, Gao Z. Effects of bisphenol A and nanoscale and microscale polystyrene plastic exposure on particle uptake and toxicity in human Caco-2 cells. Chemosphere. [Internet] 2020 Sep; consultado 2021 Oct 28]; 254:126788. Disponible en DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126788.
 29. Ayelet Ziv-Gal, Ph.D., Jodi A. Flaws, Ph.D, Evidence for bisphenol A- induced female infertility: a review (2007–2016). [Internet] 2016 Jul; [consultado 2021 Nov 11]; Disponible en DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.027
 30. Zaki Mohamed Samir Ahmed, Haidara Mohamed A, Heitham Mohammed, Asim Abdalla, Massoud Ehab El Sayed, Eid Refaat A. Antioxidant Activity of Selenium on Bisphenol-Induced Apoptosis and Testicular Toxicity of Albino Rats. Int. J. Morphol. [Internet]. 2020 Dec [consultado 2021 Nov 11]; 38(6):1786-1796. Disponible en DOI: 10.4067/S0717-95022020000601786.
 31. Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y, Itoh S, Yamamoto J, Onoda Y, Ogasawara K, Matsumura T, Kishi R. Association between prenatal bisphenol A and phthalate exposures and fetal metabolic related biomarkers:

- The Hokkaido study on Environment and Children's Health. [Internet] 2018 Feb; 161:505-511; [consultado 2021 Nov 11]; Disponible en DOI: 10.1016/j.envres.2017.11.052.
32. Mercogliano R, Santonicola S. Investigation on bisphenol A levels in human milk and dairy supply chain: A review. *Food Chem Toxicol.* [Internet]. 2018 Feb. Apr; 114:98-107. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.021.
 33. Hwang S, Lim JE, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* [Internet] 2018 Nov 6; 18(1):81. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI: 10.1186/s12902-018-0310-y.
 34. Chianese R, Troisi J, Richards S, Scafuro M, Fasano S, Guida M, Pierantoni R, Meccariello R. Bisphenol A in Reproduction: Epigenetic Effects. *Curr Med Chem.* [Internet] 2018 Feb 21; 25(6):748-770. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI: 10.2174/0929867324666171009121001.
 35. Wehbe Z, Nasser SA, El-Yazbi A, Nasreddine S, Eid AH. Estrogen and Bisphenol A in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* [Internet] 2020 Feb 29; 22(3):23. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI: 10.1007/s11906-020-1022-z.
 36. Radwan M, Wielgomas B, Dziewirska E, Radwan P, Kałużny P, Klimowska A, Hanke W, Jurewicz J. Urinary Bisphenol A Levels and Male Fertility. *Am J Mens Health.* [Internet] 2018 Nov; 12(6):2144-2151. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI: 10.1177/1557988318799163.
 37. Kim JH, Cho YH, Hong YC. MicroRNA expression in response to bisphenol A is associated with high blood pressure. *Environ Int.* [Internet] 2020 Aug; 141:105791. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI: 10.1016/j.envint.2020.105791.
 38. Kim S, Eom S, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, Kim S, Kim SY, Cho G, Kim YD, Suh E, Kim SK, Kim S, Kim GH, Moon HB, Park J, Kim S, Choi K, Eun SH. Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Sci Total Environ.*

- [Internet] 2018 May 15; 624:377-384. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.058.
39. López-Cervantes J, Paseiro-Losada P. Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Addit Contam.* [Internet] 2003 Jun; 20(6):596-606. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI: 10.1080/0265203031000109495.
 40. Wang R, Huang Y, Dong S, Wang P, Su X. The occurrence of bisphenol compounds in animal feed plastic packaging and migration into feed. *Chemosphere.* [Internet] 2021 Feb; 265:129022. [consultado 2021 Nov 11]. Disponible en DOI:10.1016/j.chemosphere.2020.129022.
 41. Russo G, Barbato F, Cardone E, Fattore M, Albrizio S, Grumetto L. Bisphenol A and Bisphenol S release in milk under household conditions from baby bottles marketed in Italy. *J Environ Sci Health B.* [Internet] 2018 Feb 1;53(2):116-120. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1080/03601234.2017.1388662
 42. Siddique S, Zhang G, Coleman K, Kubwabo C. Investigation of the migration of bisphenols from baby bottles and sippy cups. [Internet] 2021 Sep 3; 4:619-626. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1016/j.crfs.2021.08.006.
 43. Dodds, E. C., & lawson, W. Synthetic strogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus. *Nature*, [Internet] 1936 Jun 13; 137(3476), 996–996. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1038/137996a0.
 44. Kuiper, G. G. J. M., Lemmen, J. G., Carlsson, B., Corton, J. C., Safe, S. H., van der Saag, P. T, Gustafsson, J.-A. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β . *Endocrinology*, [Internet] 1998 Oct 1;139(10), 4252–4263. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI:10.1210/endo.139.10.6216.
 45. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray LE Jr, Hayward SW, Lees PS, McIntyre BS, Portier KM, Schnorr TM, Selevan SG, Vandenbergh JG, Woskie SR. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* [Internet] 2008 Jun; 83(3):157-395. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1002/bdrb.20147.

46. Kurosawa T, Hiroi H, Tsutsumi O, Ishikawa T, Osuga Y, Fujiwara T, Inoue S, Muramatsu M, Momoeda M, Taketani Y. The activity of bisphenol A depends on both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endocr J.* [Internet] 2002 Aug; 49(4):465-71. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1507/endocrj.49.465.
47. Rajapakse N, Ong D, Kortenkamp A. Defining the impact of weakly estrogenic chemicals on the action of steroidal estrogens. *Toxicol Sci.* [Internet] 2001 Apr; 60(2):296-304. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1093/toxsci/60.2.296.
48. Suzuki T, Ide K, Ishida M. Response of MCF-7 human breast cancer cells to some binary mixtures of oestrogenic compounds in-vitro. *J Pharm Pharmacol.* [Internet] 2001 Nov; 53(11):1549-54. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1211/0022357011777927.
49. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* [Internet] 2007 Aug-Sep; 24(2):139-77. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.07.010.
50. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect.* [Internet] 2009 Jun; 117(6):879-85. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1289/ehp.0800045.
51. NTP Journal 1982. Technical Report Series. Carcinogenesis Bioassay of Bisphenol A.
52. Bucher, J.R. Background Paper on Carcinogenicity of Bisphenol A. FAO/WHO Expert Meeting on Bisphenol A (BPA). [Internet] 2010 Nov; [consultado 2021 Nov 11] Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44624/97892141564274_eng.pdf?sequence=1
53. Haighton, L. A., Hlywka, J. J., Doull, J., Kroes, R., Lynch, B. S., & Munro, I. C. An Evaluation of the Possible Carcinogenicity of Bisphenol A to Humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, [Internet] 2002; 35(2), 238–254. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI:10.1006/rtph.2001.1525

54. Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod Toxicol*. [Internet] 2007 Aug-Sep; 24(2):240-52. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.06.008. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17706921; PMCID: PMC2442886.
55. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, Tao L, Kannan K. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol*. [Internet] 2008 Apr; 28(4):258-63. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1038/sj.jp.7211913.
56. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, Wetmur J, Calafat AM. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect*. [Internet] 2008 Aug;116(8):1092-7. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1289/ehp.11007.
57. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med*. [Internet] 2002; 59(9):625-628. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI:10.1136/oem.59.9.625.
58. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*. [Internet] 2004 Apr; 51(2):165-9. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1507/endocrj.51.165.
59. Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci*. [Internet] 2001 Oct 19; 69(22):2611-25. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1016/s0024-3205(01)01341-8.
60. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM Jr. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci*. [Internet] 2008 Aug; 104(2):362-84. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1093/toxsci/kfn084.

61. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. Environ Health Perspect. [Internet] 2009 Jun; 117(6):879-85. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1289/ehp.0800045.
62. Salián S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring--an overview. Reprod Toxicol. [Internet] 2011 Apr; 31(3):359-62. [consultado 2021 Nov 11] Disponible en DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.10.008.
63. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Formato de Inscripción o Reinscripción en el Registro Sanitario de Productos Sanitarios para Bebés. [Internet] [consultado 2021 Nov 11] Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/ERDISMED/Formatos/NuevoTupa/FormatoArticulosBB.pdf>
64. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Listado de productos que no están sujetos a otorgamiento de Registro Sanitario emitido por la Dirección de Autorizaciones Sanitarias de DIGEMID - Anexo 1 [Internet] [consultado 2021 Nov 11] Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosVarios/P32_2015-05-28_Listados_Productos.pdf
65. UE. Legislación Europea del Bisfenol A. [Internet] [consultado 2021 Nov 11] Disponible en: https://bisphenol-a-europe.org/es/?lang=en_US
66. FDA. Draft Assessment of Bisphenol A for Use in Food Contact Applications. 2008 [Internet] [consultado 2021 Nov 11] Disponible en: http://wayback.archive-it.org/7993/20180126150108/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf
67. FDA Science Board Subcommittee on Bisphenol A. Scientific Peer-Review of the Draft Assessment of Bisphenol A for Use in Food Contact Applications, 2008 [Internet] [consultado 2021 Nov 11] Disponible en: <http://wayback.archive-it.org/7993/20180126150105/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4386b1-05.pdf>

68. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6623, Bisphenol A. (2021) [Internet] [consultado 2021 Nov 11] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/bisphenol-A>.
69. Cao XL, Corriveau J. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. J Agric Food Chem. [Internet] 2008 [consultado 2021 Oct 28] 13; 56(15):6378-81. Disponible en: DOI: 10.1021/jf800870b.